
ФАРМАКОТЕРАПИЯ В НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

Под редакцией С.Д. Энна и Дж.Т. Койла

Перевод с английского под редакцией д-ра мед. наук,
проф. О.С. Левина

Перевод: О.С. Андреев, К.М. Петров, Т.В. Наймушина

С. Д. Энна

профессор, глава кафедры фармакологии, токсикологии
и лекарственных средств Канзасского университета

Дж. Т. Койл

профессор, глава кафедры психиатрии Гарвардской
медицинской школы

OCR
SH
GROUP

УДК 618.8
ББК 56.14
Ф24

*Перевод с английского под редакцией д-ра мед. наук, профессора
О.С. Левина.*

Ф24 Фармакотерапия в неврологии и психиатрии: [Пер с англ]/Под ред.
С.Д. Энна и Дж.Т. Койла. — М.:ООО «Медицинское информационное агентство»,
2007. — 800 с.: ил.

ISBN 0-07-021764-5 (англ.)
ISBN 5-89481-501-0 (русск.)

Цель данного руководства — сделать новейшие достижения в диагностике и фармакотерапии неврологических и психических заболеваний достоянием врачей первичного звена здравоохранения, а также будущих врачей.

В книге 16 глав, каждая из которых написана специалистами в определенной области неврологии и психиатрии. Акцент сделан на рассмотрении наиболее частых неврологических, психических и наркологических расстройств, которые с наибольшей вероятностью встретятся врачу общей практики. Обсуждение фармакотерапии предваряют краткие сведения о диагностике и патогенезе каждого из расстройств. Некоторые комментарии даны мелким шрифтом, чтобы облегчить нахождение особенно значимой диагностической и лечебной информации. Выбор диагностических мероприятий и методов лечения представлен в виде алгоритмов, облегчающих принятие решения в данной конкретной ситуации.

Благодаря этой книге врачи первичного звена смогут пополнить свои знания о методах диагностики и лечения заболеваний нервной системы и, возможно, сумеют более квалифицированно провести грань между теми проблемами, которые они могут решить сами, и теми проблемами, решение которых требует компетенции специалиста. Клиническим фармакологам книга поможет лучше понять специфику применения лекарственных средств в неврологии и психиатрии и стратегию поиска новых методов лечения. Неврологи и психиатры смогут почерпнуть подробные сведения о механизмах действия препаратов и нюансах их клинического применения, которые часто опускаются в обычных клинических руководствах.

Представленные в книге рекомендации — не только лечебного, но и диагностического плана — основаны и на данных контролируемых клинических исследований, и на собственном клиническом опыте авторов. Книга содержит много таблиц, схем, алгоритмов, которые значительно облегчают восприятие текста.

Для врачей первичного звена, неврологов, психиатров, клинических фармакологов, а также врачей других специальностей.

УДК 618.8
ББК 56.14

**ISBN 0-07-021764-5 (англ.)
ISBN 5-89481-501-0 (русск.)**

Copyright © 1998 by The McGraw-Hill
Companies, Inc.

© Перевод, оформление и издание на русском языке. ООО «Медицинское информационное агентство», 2007

Посвящается

**Вето и Файе Энна
Джозефу и Мерседес Койл,**

**любовь и стойкость которых
явились моральным примером для нашей жизни
и пробудили наше общее стремление к гуманному
и наиболее эффективному лечению пациентов
с заболеваниями головного мозга**



.

.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие к русскому изданию.....	7
Предисловие.....	10
Сокращения.....	11
1. Основы нейропсихофармакологии	
<i>Дж. Т. Койл, С.Д. Энна</i>	<i>13</i>
2. Шизофрения	
<i>У. Т. Карпенгер, Р.Р. Конли, Р.В. Баханан.....</i>	<i>49</i>
3. Тревожные расстройства	
<i>Д. С. Пайн, Дж. Гран, Дж. М. Горман.....</i>	<i>86</i>
4. Аффективные расстройства	
<i>Ч. Б. Немерофф, Дж. Э. Келси</i>	<i>140</i>
5. Дефицит внимания и расстройства развития	
<i>Д. М. Каплан, М.А. Градос, А.Л. Рейсс</i>	<i>194</i>
6. Обсессивно-компульсивное расстройство	
и синдром Туретта	
<i>В. К. Гудман, Т. Мерфи</i>	<i>251</i>
7. Расстройства сна	
<i>Э. Винокур.....</i>	<i>299</i>
8. Наркомании: зависимость и злоупотребление	
психоактивными веществами	
<i>Ч. П. О'Брайн.....</i>	<i>299</i>
9. Деменция и делирий	
<i>К. Л. Девис, С.К. Самуэльс.....</i>	<i>374</i>
10. Нервно-мышечные расстройства	
<i>С. Г. Эппель.....</i>	<i>445</i>
11. Экстрапирамидные расстройства	
<i>Дж. Б. Пенни, Э. Б. Юнг.....</i>	<i>493</i>
12. Рассеянный склероз	
<i>Дж. Б. Гварначиа, Т.Л. Вольмер, С.Г. Ваксман</i>	<i>531</i>

13.	Боль	
	<i>Р. Пейне, Г.В. Пастернак</i>	596
14.	Эпилепсия	
	<i>Р. С. Фишер</i>	636
15.	Инсульт	
	<i>Дж. Д. Ворнов</i>	702
16.	Головная боль	
	<i>Ф. М. Катрер, К. Вебер, М.А. Московиц</i>	734

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

Перед вами довольно необычное руководство, созданное американскими специалистами — неврологами, психиатрами и фармакологами. Некоторое недоумение может вызвать уже сам факт рассмотрения в рамках одного руководства проблем, связанных с клинической неврологией и психиатрией. Несмотря на длительную историю общего развития, в конце XIX и особенно XX веке неврология и психиатрия решительно отделились друг от друга. Однако быстрое и независимое развитие клинической неврологии и психиатрии привело к результату, который в какой-то мере можно счесть парадоксальным. В последние годы мы все острее понимаем зыбкость и известную условность границ между этими двумя специальностями.

С одной стороны, неврологи стали лучше понимать значимость психических расстройств у больных с классическими неврологическими заболеваниями, такими как инсульт, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона. Деменция, депрессия, синдром навязчивых состояний и другие психопатологические синдромы, возникающие при этих заболеваниях, могут иногда в большей степени влиять на жизнедеятельность больных, чем традиционные неврологические нарушения, и, безусловно, должны учитываться при лечении этих заболеваний. С другой стороны, психиатры, изучая классические психиатрические заболевания, такие как шизофрения, депрессия, обсессивно-фобические расстройства, все чаще апеллируют к конкретным мозговым структурам или системам, что традиционно более характерно для неврологического «менталитета». Несомненно, сближению позиций клинической неврологии и психиатрии способствовал бурный прогресс фундаментальных нейронаук (таких как нейробиология, нейрогенетика, нейрохимия, нейрофизиология и т.д.), вследствие которого стали более понятными сложные механизмы функционирования мозга.

В результате, неврологи и психиатры все чаще говорят об одних и тех же церебральных структурах, нейромедиаторных системах, методах исследования и, как следствие, все чаще используют одни и те же лекарственные средства. Однако это сближение двух специальностей отнюдь не означает их слияния. Специфика терминологии, подходов к обследованию, диагностике и ведению больных столь значительна, что неврология всегда останется неврологией, а психиатрия психиатрией. Тем не менее современные тенденции в развитии клинических нейронаук и потребности клинической практики требуют более тесного сотрудничества специалистов — неврологов и психиатров, в решении общих проблем. И предлагаемая книга, в частности, призвана помочь неврологам и психиатрам лучше понять специфику работы друг друга.

Нужно отметить еще одну важную особенность данной книги, выделяющую ее из ряда руководств по неврологии и психиатрии. Она, главным образом, посвящена проблемам фармакологической терапии, и, соответственно, в ее создании важную роль сыграли клинические фармакологи. В связи с этим, с одной стороны, данное

руководство может быть использовано при подготовке клинических фармакологов — специалистов, которых все больше становится в наших клиниках. Эта книга им поможет лучше понять специфику применения лекарственных средств в неврологии и психиатрии и стратегию поиска новых методов лечения. Но данная направленность книги важна также для неврологов и психиатров. Они не только смогут почерпнуть подробные сведения о механизмах действия препаратов и нюансах их клинического применения, которые часто опускаются в обычных клинических руководствах, но и что представляется крайне важным, их клиническое мышление сможет получить своего рода «фармакологическую прививку». В последние годы возможности фармакотерапии неврологических и психиатрических заболеваний быстро расширяются, и это требует от клиницистов хорошей фармакологической подготовки.

Современные тенденции таковы, что практические врачи часто работают в рамках жестких рекомендаций, так называемых «протоколов». Безусловно, это бывает необходимо, особенно при лечении острых заболеваний, таких, например, как инсульт или гнойный менингит. Однако зачастую практика требует от врача не слепого копирования рекомендуемых схем, а индивидуализации лечения с учетом особенностей течения заболевания, личности больного и т.д. И в этом случае важно понимать логику выбора и применения того или иного препарата, диктующую допустимый диапазон вариаций стандартных схем.

В связи с этим нужно затронуть и еще один аспект. В последние годы в нашей лечебной работе мы все больше основываемся на принципах так называемой «доказательной медицины» и результатах двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Безусловно, такого рода исследования — наиболее надежный способ отделить эффективные методы лечения от неэффективных. Тем не менее они имеют целый ряд ограничений. Техническая сторона их проведения такова, что они почти всегда ставят перед собой важные, но, как правило, частные, узкие вопросы, оставляя вокруг себя много белых пятен. Например, исследуя эффективность и безопасность того или иного препарата в определенной дозе, при определенной схеме его назначения, у тщательно отобранной категории больных, они оставляют открытыми целый ряд вопросов. Зачастую остается неясным, как меняется эффективность препарата при изменении дозы или схемы приема, эффективнее ли он других средств, применяемых в данной ситуации, одинаково ли он эффективен и безопасен у всех больных с данной патологией, имеет ли смысл комбинировать его с другими препаратами и т.д. Безусловно, все эти вопросы будут постепенно решаться в рамках контролируемых исследований. Однако нужно констатировать, что клиницисты, вынужденные решать широкий круг сложных проблем повседневной клинической практики здесь и сейчас, далеко не всегда могут опереться на результаты контролируемых исследований. В связи с этим нужно подчеркнуть, что принципы доказательной медицины крайне важны, но они не только не умаляют значимости индивидуального клинического опыта, приобретаемого компетентным и наблюдательным врачом, но, скорее, подчеркивают его актуальность. Поэтому крайне важно, что представленные в книге рекомендации — не только лечебного, но и диагностического плана — основаны и на данных контролируемых клинических исследований, и на собственном клиническом опыте авторов. Необходимо лишь четко дифференцировать степень достоверности подобных рекомендаций, и в книге эта различительная линия последовательно проведена.

И еще одна группа читателей сможет извлечь пользу из этого руководства. В предисловии к нему редакторы подчеркивают, что они, прежде всего, обращаются к врачам общей практики. Действительно, для современного здравоохранения характерны две, казалось бы, взаимоисключающие тенденции. Одна тенденция связана со специализацией медицинской помощи. В соответствии с ней уже сейчас происходит дробление существующих специальностей, таких как неврология или психиатрия, на более узкие субспециальности. Другая тенденция связана с повышением значимости врачей первичного звена. Одна из основных проблем организации здравоохранения как раз и заключается в том, чтобы увязать эти тенденции, создав эффективную, экономичную и удобную для больных систему. Узкие специалисты, как правило, не в состоянии наблюдать больных изо дня в день и решать все их текущие проблемы. В связи с этим значительная часть бремени повседневного ведения больных с неврологическими и психиатрическими заболеваниями ложится именно на врачей общей практики. Благодаря этой книге врачи первичного звена смогут пополнить свои знания о методах диагностики и лечения заболеваний нервной системы и, возможно, сумеют более квалифицированно провести грань между теми проблемами, которые они могут решить сами, и теми проблемами, решение которых требует компетенции специалиста.

Перевод специальной книги — это всегда сложная терминологическая операция, от которой во многом зависит уровень перевода. Буквальный перевод терминов нередко невозможен или приводит к нелепостям из-за различий в структурных основах языка и подходах к терминообразованию. С другой стороны, неудачей обычно заканчиваются и попытки полной механической замены зарубежных терминов традиционными отечественными терминами, поскольку практика диагностики и лечения находится в неразрывном единстве с терминологией. В связи с введением в практику Международной классификации болезней 10-го пересмотра, терминологический разрыв между отечественной и зарубежной медициной стал стремительно сокращаться, что, безусловно, облегчает перевод медицинской литературы, хотя и не решает всех терминологических проблем. Тем не менее в процессе перевода мы стремились в основном опираться на терминологию МКБ-10, хотя в некоторых случаях для более точной передачи смысла текста вынуждены были сохранить и некоторую специфику американской терминологии. В то же время, имея в виду и другую задачу — сделать руководство доступным для отечественного читателя, мы приводим в тексте (как правило, в скобках) и те термины, которые традиционно используются отечественными авторами.

Созданное для потенциально широкой читательской аудитории, руководство написано живым доступным языком, и мы попытались сохранить эту особенность в русском переводе. В книге много таблиц, схем, алгоритмов, которые значительно облегчают восприятие текста. Надеемся, что руководство поможет врачам разных специальностей постигнуть тонкости современной фармакотерапии неврологических и психиатрических заболеваний.

Профессор О.С. Левин

ПРЕДИСЛОВИЕ

В здравоохранении происходят кардинальные изменения, связанные с реорганизацией системы помощи больным и все более быстрым ростом объема новой научной информации, требующей внедрения в медицинскую практику. До недавнего времени диагностика и лечение психических расстройств считались исключительно делом психиатров, а таинственные и практически неизлечимые заболевания нервной системы — исключительной прерогативой неврологов. Однако в связи с изменением системы организации медицинской помощи бремя диагностики и первоначального лечения этих расстройств во многом ложится на врачей первичного звена. К счастью, быстрый прогресс нейронаук и нейропсихофармакологии в настоящее время делает возможным успешное лечение все более широкого круга этих заболеваний с помощью препаратов, которые эффективнее и безопаснее, чем их предшественники.

Цель данной книги — сделать новейшие достижения в диагностике и фармакотерапии неврологических и психических заболеваний достоянием врачей первичного звена здравоохранения, а также будущих врачей. Распространенность этих заболеваний такова, что такие больные составляют значительную часть контингента, наблюдаемого врачами общей практики. Адекватная помощь этим больным невозможна без понимания основополагающих принципов диагностики и лечения. Вооруженные современными знаниями и методами лечения, врачи общей практики в настоящее время должны распознавать эти состояния и оказывать больным первоначальную помощь.

В книге 16 глав, каждая из которых написана специалистами в определенной области неврологии и психиатрии. Акцент сделан на рассмотрении наиболее частых неврологических, психических и наркологических расстройств, которые с наибольшей вероятностью встретятся врачу общей практики. Обсуждение фармакотерапии предваряют краткие сведения о диагностике и патогенезе каждого из расстройств. Некоторые комментарии даны мелким шрифтом, чтобы облегчить нахождение особенно значимой диагностической и лечебной информации. Выбор диагностических мероприятий и методов лечения представлен в виде алгоритмов, облегчающих принятие решения в данной конкретной ситуации.

В связи с высокой распространенностью и тяжестью неврологических и психических расстройств их несвоевременная диагностика и неадекватное лечение представляют собой одну из основных проблем здравоохранения. Мы надеемся, что эта книга станет информативным и удобным руководством, которое поможет практическим врачам глубже понять каждое из заболеваний, научиться их лучше распознавать, оказывать больным начальную помощь, а при необходимости — направлять их к соответствующим специалистам.

С. Д. Энна, Д. Т. Койл

СОКРАЩЕНИЯ

АКТГ — адренокортикотропный гормон	ДОФА — дигидроксифенилаланин
АЛТ — аланинаминотрансфераза	ДТЛ — деменция с тельцами Леви
АСТ — аспаргатаминотрансфераза	ДОМ — демитоксиметиламфетамин
АПА — Американская психиатрическая ассоциация	ДРД — дезинтегративное расстройство детского возраста
АХР — ацетилхолиновые рецепторы	ДМ — дерматомиозит
АХ — ацетилхолин	ДА — дофалин
АХЭ — ацетилхолинэстераза	ДМФ — дисморфофобия
АДФ — аденозиндифосфат	ЗНС — злокачественный нейролептический синдром
АТФ — аденозинтрифосфорная кислота	ИМАО — ингибиторы моноаминооксидазы
БАС — боковой амиотрофический склероз	КА — каинат
БДГ — быстрые движения глаз	КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза
БГ — болезнь Гентингтона	КТ — компьютерная томография
БА — болезнь Альцгеймера	КФК — креатинфосфокиназа
БАС — боковой амиотрофический склероз	КРФ — кортикотропин-ремцинг фактор
БПА — белок-предшественник амилоида	МАО — моноаминооксидаза
БПАР — биполярно аффективное расстройство	МРА — магнитно-резонансная ангиография
БПАРИ — биполярное аффективное расстройство II типа	МРТ — магнитно-резонансная томография
ВП — вызванные потенциалы	МКБ-10 — Международная классификация болезней, 10-й пересмотр
ВАА — возбуждающие аминокислоты	МРС — магнито-резонансная спектроскопия
ГГНО — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось	МПС — мочеполовая система
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота	МСЛИ — миастенический синдром Ламберта—Итона
ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза	МВ — миозит с включениями
ГТР — генерализованное тревожное расстройство	МАК — мембраноатакующий комплекс
ГМК — гомованильная кислота	МДД — мышечная дистрофия Дюшенна
ДВГ — дефицит внимания с гиперактивностью	МСА — мультисистемная атрофия
ДДК — ДОФА-декарбоксилаза	

МСГ — меланоцистимулирующий гормон
 МЛПС — множественные латентные периоды сна
 МДА — метиленэдиоксиамфетамин
 мХФП — мета-хлорфенилпиперазин
 НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
 НА — норадреналин
 ОВР — оппозиционное вызывающее расстройство
 ОВДП — острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия
 ОКРЛ — обсессивно-компульсивное расстройство личности
 ОКР — обсессивно-компульсивное расстройство
 ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство
 ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
 ПМ — полимиозит
 ПНП — прогрессирующий надъядерный паралич
 ПЦН — пенициллин
 ПСГ — полисомнография
 ПДКС — периодические движения конечностей во сне
 ППДВ — постоянное положительное давление воздуха
 ПЯ — прилежащее ядро
 ПКА — протеинкиназа
 ПД — поздняя дискинезия
 СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
 СТГ — соматотропный гормон
 СТ — синдром Туретта
 СД — сосудистая деменция
 СГБ — синдром Гийена—Барре
 T_{1/2} — период полуэлиминации
 ТИА — транзиторная ишемическая атака
 ТТГ — тиреотропный гормон
 тРНК — транспортная РНК
 ТЦА — трициклические антидепрессанты

ТРИХ — трихотилломания
 ТТ — транзиторные тики
 тРНК — транспортная РНК
 ТГ — тирозингидроксилаза
 ФРН — фактор роста нервов
 фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография
 ХМТ — хронические множественные тики
 ХТ — хронические тики
 ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия
 ЦГГ — цитозин-гуанин-гуанин
 ЦНС — центральная нервная система
 ЦСЖ — цереброспинальная жидкость
 цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
 ЦАГ — цитозин-аргинин-гуанин
 ЧМТ — черепно-мозговая травма
 ШДГ — шкала депрессии Гамильтона
 ЭМГ — электромиография
 ЭЭГ — электроэнцефалография
 ЭСТ — электросудорожная терапия
 ЭАН — экспериментальный аллергический неврит
 5-НТ — 5-гидрокситриптофан (серотонин)
 АМРА — альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионат
 DSM-IV — Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / Руководство по диагностике и статистике психических расстройств, IV пересмотр
 FDA — Food and Drug Administration / Комитет по контролю над продуктами питания и лекарственными средствами (США)
 L-AAM — L-альфа-ацетилметадол
 МНPG — 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля
 NMDA — N-метил-D-аспартат

ГЛАВА 1

ОСНОВЫ НЕЙРОПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

Дж. Т. Койл, С.Д. Энна

Психические, неврологические, наркологические заболевания относятся к числу наиболее распространенных болезней, с которыми часто приходится сталкиваться врачам общей практики. Эти заболевания нередко приводят к инвалидизации больных и являются источником существенных экономических потерь для общества. В последнее десятилетие достигнуты заметные успехи в понимании патофизиологии и лечении многих из этих заболеваний. Данная глава содержит обзор основополагающих представлений о функционировании нервной системы, необходимых для понимания современной стратегии лечения этих заболеваний. Обсуждаются основные принципы фармакодинамики и фармакокинетики нейropsychотропных средств, играющих важную роль в выборе препарата и его дозировании.

УСТАРЕВШИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И НОВЫЕ ФАКТЫ

В недалеком прошлом все больные с явными психическими отклонениями направлялись для диагностики и лечения к психиатрам или смежным специалистам по психическому здоровью. Поскольку психотерапия считалась практически универсальным методом лечения любых психических расстройств, врачи общей практики полагали, что лечение подобных заболеваний выходит за пределы их компетенции. Список эффективных лекарственных средств для лечения неврологических заболеваний (возможно, за исключением болезни Паркинсона и эпилепсии) был очень коротким, а прогноз — неизменно пессимистическим. Следовательно, неврологические заболевания также не относились к компетенции врача общей практики.

Эти представления стали нуждаться в пересмотре в связи с достижениями в неврологии и психиатрии и изменениями в организации здравоохранения. Поскольку существующая система контрактов и страховых соглашений ограничивает возможности направления больного к специалисту и необоснованного использования клинических служб, сложилась тенденция к выделению служб, занятых охраной психического здоровья, из первичного звена здравоохранения — как будто эти два сектора можно с легкостью разделить. В то же время больные со многими распространенными неврологическими и психическими заболеваниями могут лечиться

у врачей общей практики. С другой стороны, оптимальное ведение больных, нуждающихся в специализированной помощи психиатра, невролога и смежных специалистов по психическому здоровью, невозможно без осведомленности врачей первичного звена здравоохранения о современных методах лечения и их возможных осложнениях.

Хорошо известно, что медицинское образование не слишком эффективно обучает врачей общей практики навыкам распознавания распространенных психических заболеваний, таких как депрессия. Эпидемиологические исследования показывают, что правильный диагноз ставится только у половины больных, страдающих депрессией, и только половине из этих больных назначают адекватное фармакологическое лечение (Eisenberg, 1992). Между тем в отсутствие лечения депрессия может привести к самоубийству, а также существенно снижает работоспособность, нарушает социальные взаимоотношения (Spitzer et al., 1995). Более того, становится все более очевидным, что депрессия серьезно затрудняет лечение и ухудшает исход соматических заболеваний. Например, у больных с диабетической ретинопатией в анамнезе чаще выявляется психическое расстройство, прежде всего депрессия, чем у больных сахарным диабетом, не страдающих этим осложнением. Аналогично, больные, госпитализируемые по поводу инфаркта миокарда и страдающие также депрессией, умирают в течение ближайших шести месяцев чаще, чем больные без депрессии (Frasure—Smith et al., 1993). Изучение больных с паническим расстройством показало, что они неоднократно подвергаются ненужному обследованию и лечению в системе общей и неотложной медицинской помощи, что влечет за собой необоснованные затраты, исчисляемые тысячами долларов в год, пока не будет установлен правильный диагноз. Исследование пожилых больных с депрессией показало, что они гораздо чаще обращаются за медицинской помощью, чем лица той же возрастной группы, не страдающие депрессией. Таким образом, плохая диагностика и неадекватное лечение распространенных психических расстройств напрямую увеличивает общую сумму затрат на здравоохранение, независимо от того, включается ли в нее стоимость услуг специальных служб по охране психического здоровья или нет (Strum, Wells, 1995).

Выявляемость наркомании и токсикомании в первичном звене здравоохранения также низка. Распространено предубеждение, что опиоидная и кокаиновая наркомании чаще встречаются у представителей городских расовых или национальных меньшинств и других социально неблагополучных слоев населения, но на самом деле большинство наркоманов принадлежат к европеоидной расе (Eisenhadler, Drucker, 1993). Разумеется, наркоманы редко сообщают сами об употреблении наркотиков или алкоголя и часто отрицают это при поверхностном расспросе. В то же время злоупотребление алкоголем, которое в течение жизни развивается примерно у 20% населения, служит причиной многих заболеваний, несчастных случаев, психологических травм, связанных с семейными конфликтами. Злоупотребление психоактивными веществами связано с высокой частотой суицидальных попыток и повышенным риском заболеваний, передаваемых половым путем, например, гепатита В и ВИЧ-инфекции. В силу имеющегося в обществе предубеждения в отношении наркоманов, врачи часто не уделяют им достаточного внимания и не пытаются им помочь, в том числе из-за ошибочных представлений о безуспешности их лечения. Тем не менее недавние фундаментальные и клинические исследования доказали, что наркомания поддается лечению, хотя у многих больных на раннем этапе лечения возникают реци-

дивы (McLellan et al., 1993). Новые разработки фармакологов позволяют уменьшать зависимость от наркотика и вероятность рецидивов, что повышает эффективность традиционной программы «12 шагов».

Проблему раннего распознавания неврологических заболеваний традиционно не рассматривали как актуальную — ввиду отсутствия эффективных мер лечения большинства из них (за исключением эпилепсии и болезни Паркинсона). Долгое время считалось, что нейродегенеративные заболевания, распространенность которых увеличивается с возрастом, например, *болезнь Альцгеймера (БА)* и *боковой амиотрофический склероз (БАС)*, также как и тяжелое ишемическое повреждение мозга не поддаются лечению, поскольку поврежденные нейроны не способны регенерировать. Тем не менее достижения в изучении механизмов гибели нервных клеток создают предпосылки для замедления (если не для предупреждения) дегенерации нейронов при некоторых из этих заболеваний. Недавно полученные положительные результаты применения тромболитиков показывают, что больные с ранними признаками инсульта должны в столь же экстренном порядке доставляться в больницы, как и больные с тяжелым приступом стенокардии.

Стоимость, в которую обходятся обществу заболевания центральной нервной системы (включая психические расстройства, наркомании, неврологические болезни), весьма велика и складывается из прямых затрат на медицинскую помощь, потерь, связанных с утратой трудоспособности, и сопутствующих расходов. Установлено, что только в 1991 году эти расходы превысили 400 миллиардов долларов США. Задача установления диагноза, а нередко и лечения заболеваний центральной нервной системы, все в большей степени ложится на плечи работников первичного звена здравоохранения. Появление новых, более эффективных и в то же время более безопасных, лекарственных средств расширяет возможности лечения этой группы заболеваний, но и одновременно повышает ответственность врача за его результаты. Даже если больные направляются для лечения к специалистам, врач общей практики, выполняя функции лечащего врача, должен быть осведомлен о клинической картине, течении и методах терапии этих заболеваний, чтобы эффективно контролировать процесс лечения больных на своем участке.

Накапливаются данные, что при многих заболеваниях центральной нервной системы (таких как маниакально-депрессивный психоз, шизофрения, болезнь Паркинсона) ранняя эффективная фармакотерапия замедляет прогрессирование или улучшает долговременный прогноз. Исследования показывают, что раннее фармакологическое вмешательство может позитивно влиять на течение БА и БАС. Таким образом, высокая диагностическая настороженность, в отличие от выжидательной тактики, становится все более актуальной, поскольку позволяет улучшить исход многих заболеваний и снизить издержки, которые несет общество в связи с психическими, наркологическими и неврологическими заболеваниями.

Достижения фундаментальных нейронаук изменили представления об основных патологических процессах и привели к появлению новых методов лечения все более широкого числа неврологических, психических и наркологических заболеваний. Знание этих достижений необходимо для выработки стратегии ведения больных, оно помогает клиницистам быстрее осваивать новые методы диагностики и лечения.

В задачи данной главы не входит всеобъемлющий обзор научных достижений в области лечения неврологических и психических заболеваний. Наша цель, скорее, заключается в том, чтобы заложить основу для понимания фармакотерапии психиатрических и неврологических заболеваний, которая детально рассмотрена в данной монографии.

НЕЙРОПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ

Ранние этапы

С доисторических времен люди применяли средства, влияющие на центральную нервную систему (ЦНС). До середины XIX века препараты, действующие на ЦНС, получали с помощью приготовления экстрактов растений или животных тканей либо случайно синтезировали при ферментации фруктов и злаков. Многие из этих средств служили в качестве лечебных препаратов, но чаще их использовали для изменения состояния сознания в развлекательных или церемониальных целях. Примерами могут служить экстракты опиума, алкоголь, белладонна, мескалин и псилоцибин. Хотя были известны обезболивающее и седативное действие опиума, анксиолитическое, эйфорическое и гипнотическое действие этанола, эффект этих и других натуральных продуктов был весьма вариабелен, а иногда становился причиной летальных исходов, поскольку количество активного вещества в препарате менялось в широких пределах.

Достижения химии в XIX веке сделали эти и другие вещества, действующие на ЦНС, значительно более доступными и полезными. В частности, появление методов очистки и химической идентификации активных ингредиентов создало условия для систематического анализа эффективности и токсичности тех или иных веществ. С развитием химии появилась возможность синтезировать вещества *de novo* или получать производные натуральных продуктов, некоторые из которых были эффективнее, чем родительские субстанции. Полученные препараты стали применять для воздействия на ЦНС с лечебной целью, руководствуясь научным подходом, хотя до сих пор эти средства широко используются в развлекательных целях и популярны среди наркоманов.

Хотя опиум используется не менее шести тысяч лет, только в 1803 году из него выделен морфин, в 1832 году — кодеин. В 1848 году из семян опийного мака (*Papaver somniferum*) был выделен папаверин. Хотя закись азота была впервые синтезирована в 1776 году, а ее способность вызывать анестезию замечена в 1799 году, этот газ стали использовать для общей анестезии только с 1844 года. Вскоре после этого появились эфир (1846), хлороформ (1847), трихлорэтилен (1864), этилен (1865) и циклопропан (1882), отражая этапы становления медицинской химии. Из других важных достижений XIX века следует упомянуть физостигмин, который был выделен из калабарских бобов в 1864 году и впервые использован для лечения миастении в 1932 году. Мескалин, активный ингредиент мескала (кактуса), был выделен в 1896 году — через несколько веков после того, как его стали использовать в качестве галлюциногенного средства. Кокаин был выделен в 80-х годах XIX века, очищенная субстанция была

использована Зигмундом Фрейдом для лечения морфиновой наркомании. Важным этапом в развитии нейропсихофармакологии стало использование с 1857 года солей брома в качестве седативного и противосудорожного средства — это была первая попытка лечить тревогу и эпилепсию, основанная на научном подходе. Во второй половине XIX века были синтезированы барбитураты и отмечено их седативное, снотворное и противосудорожное действие. Хотя с тех времен синтезировано и опробовано около 2500 препаратов барбитуровой кислоты, лишь несколько из них получили широкое применение. Фенобарбитал — один из наиболее популярных представителей этой группы — был впервые синтезирован в 1912 году. В это же время были разработаны и другие седативные и снотворные вещества, такие как хлоралгидрат (1869) и паральдегид (1882). Оба этих препарата по-прежнему используются клиницистами — через 30 лет после появления бензодиазепинов и через 100 лет после появления барбитуратов.

С появлением очищенных веществ физиологи и биохимики получили возможность проводить с их помощью фундаментальные исследования биологических систем, которые помогли получить важную информацию о механизмах действия этих средств, что, в свою очередь, позволило химикам разработать новые препараты. Эти исследования легли в основу создания эффективных избирательно действующих лекарственных средств и привели около 100 лет назад к выделению фармакологии в самостоятельную дисциплину.

Благодаря развитию химической, биологической и медицинской науки в начале XX века появился целый ряд новых препаратов для лечения самых разных болезней. Хотя был достигнут большой прогресс в создании обезболивающих и противовоспалительных средств, в области предупреждения и лечения инфекций, лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких, почек, длительное время не удавалось найти средства, которые бы избирательно ослабляли симптомы неврологических и психиатрических заболеваний. Разумеется, такие исследования сдерживались трудностями изучения человеческого поведения и сложностью головного мозга, а также отсутствием ясности в том, являются ли психические заболевания результатом биологической дисфункции.

В связи с растущим влиянием психоанализа в первой половине XX века фармакологическое лечение психических заболеваний ушло на второй план по отношению к психотерапии. Попытки лечить эти заболевания иными методами ограничивались в то время применением гидротерапии, хирургических вмешательств (префронтальная лоботомия), электросудорожной или лекарственно-индуцированной судорожной терапии. Фармакотерапия заболеваний ЦНС была ограничена применением седативных и снотворных препаратов, в особенности барбитуратов и бромидов, вызывавших неспецифический седативный эффект. Менее демонстративные, но зачастую не менее тяжелые психические расстройства, такие как тревога или эндогенная депрессия, не распознавались и не лечились. Больные прибегали к самолечению, которое обычно предполагало употребление алкоголя и опиоидов. Хотя некоторые лекарственные средства, такие как атропин, физостигмин, барбитураты, применялись для уменьшения симптомов соответственно болезни Паркинсона, миастении и эпилепсии, в целом лечение неврологических заболеваний было практически не разработано, что объяснялось, в том числе, и отсутствием знаний о механизмах функционирования ЦНС.

Становление нейропсихофармакологии

Середина XX столетия была отмечена зарождением клинической психофармакологии. В 1949 году Cade первым сообщил об эффективности солей лития при мании, а в 1952 году Delay с соавторами продемонстрировали эффективность хлорпромазина при психозе (Cade, 1949, Delay et al., 1952). В отличие от барбитуратов или других седативных и снотворных средств, хлорпромазин, первоначально предназначенный для усиления действия препаратов для общей анестезии, избирательно ослаблял многие симптомы шизофрении, не вызывая выраженного седативного эффекта. Вскоре после этого Kline обнаружил, что резерпин — натуральный продукт, получаемый из *Rauwolfia serpentina*, эффективен при шизофрении (Kline, 1954). Экстракты из *R. serpentina* на протяжении нескольких веков использовались в Индии для лечения целого ряда состояний, включая артериальную гипертензию и психические расстройства. Но только в 1945 году, когда резерпин был выделен и очищен, появилась возможность провести его контролируемые клинические испытания. В конце 50-х годов были выявлены свойства антидепрессантов у некоторых антигистаминных препаратов, ныне известных как трициклические антидепрессанты. Аналогичный эффект был отмечен и у противотуберкулезных средств изониазида и ипрониазида, у которых в последующем была выявлена способность тормозить моноаминоксидазу (Kuhn, 1958). Таким образом, к 1960 году психофармакология прочно утвердилась как самостоятельная дисциплина, а мнение о том, что в основе психического расстройства лежат поддающиеся коррекции биохимические изменения, стало приобретать популярность.

С открытием препаратов, избирательно ослаблявших симптомы шизофрении и аффективных расстройств, фармакологи получили возможность изучать биохимические системы, вовлеченные в патогенез этих заболеваний. Brodie и его коллеги из Национального института здоровья первыми установили, что резерпин истощает запасы норадреналина, дофамина, серотонина и гистамина в головном мозге и других тканях (Brodie et al., 1957). Поскольку резерпин эффективно уменьшал симптомы психоза, но вызывал депрессию у психически здоровых людей, исследователи предположили, что шизофрения вызывается избыточностью одного или нескольких нейромедиаторов, тогда как депрессия — результат недостаточной активности одной или нескольких из этих систем. Опираясь на косвенные методы, Carlson предположил, что фенотиазиновые нейролептики (например, хлорпромазин) блокируют дофаминовые рецепторы в головном мозге — эта теория выдержала проверку временем (Carlson, Lindquist, 1963). Исследование Axelrod и его коллег из Национального института здоровья показали, как происходят синтез, накопление и высвобождение моноаминов из нервных окончаний (Axelrod, 1959). Эти результаты позволили выяснить, что трициклические антидепрессанты тормозят обратный захват моноаминов в нервных окончаниях и что изониазид тормозит активность моноаминоксидазы — фермента, обеспечивающего катаболизм этих медиаторов. Оба этих эффекта вели к удлинению действия нейромедиатора в синапсах ЦНС. Важность и клиническая значимость этих открытий стала очевидной, когда новые препараты с аналогичным действием оказались клинически эффективными. Таким образом, впервые стало возможным целенаправленное создание препаратов для лечения неврологических и психиатрических заболеваний.

На протяжении 60-х годов XX века исследования в психофармакологии фокусировались на пресинаптических процессах, в том числе идентификации нейромедиаторов, систем их обратного захвата, ферментов, осуществляющих их синтез и деградацию. Эти исследования подтвердили, что амфетамин стимулирует высвобождение и тормозит обратный захват моноаминов, особенно дофамина. Именно в этот период для лечения болезни Паркинсона стала

применяться леводопа (Hornykewicz, 1973). Были открыты бензодиазепины, которые революционизировали практику лечения тревоги, расстройств сна и эпилепсии (Zbiden, Randall, 1967). Фундаментальные исследования этих лет установили, что гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глицин и глутаминовая кислота служат нейромедиаторами в головном мозге.

Хотя тонкие электрофизиологические исследования показывали, что некоторые препараты для лечения неврологических и психиатрических заболеваний влияют на постсинаптические рецепторы, не было доступных биохимических методов для исследования взаимодействий с рецепторами и постсинаптических процессов. Ситуация изменилась в начале 70-х годов с широким распространением методики связывания рецепторов, разработанной Snyder и его сотрудниками из университета Джонса Хопкинса (Yamamura et al., 1985). Эта простая методика сделала возможным прямое исследование взаимодействия лекарственных средств с пресинаптическими и постсинаптическими рецепторами (Creese et al., 1978). Последующие исследования показали, что, как и предполагал Carlson, антипсихотический эффект лекарственных средств, применяемых при шизофрении, точно соответствует степени их сродства с дофаминовыми D2-рецепторам. Исследование связывания рецепторов показало, что трициклические антидепрессанты не только тормозят обратный захват нейромедиатора, но и являются антагонистами гистаминовых, ацетилхолиновых (мускариновых), серотониновых и альфа-адренорецепторов, что, в частности, объясняет особенности их побочного действия. Исследование связывания позволило охарактеризовать рецепторы, на которые действуют опиоиды, бензодиазепины и противопаркинсонические средства.

Молекулярные стратегии

Благодаря совершенствованию биохимических, поведенческих, электрофизиологических методик появилась возможность изучать механизм действия лекарственных средств и на основе этого целенаправленно разрабатывать новые лекарственные средства. Эти исследования установили, что отдельные нейромедиаторы действуют одновременно на несколько различных типов рецепторов. Это сделало возможным разработку новых, более селективных агонистов и антагонистов рецепторов, которые были безопаснее, чем существующие препараты. Разработка веществ, селективно действующих на различные типы рецепторов, остается основным направлением развития нейропсихофармакологии и в настоящее время. Этот подход доказал свою плодотворность с появлением флуоксетина и других *селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС)*, которые благодаря более высокой безопасности вытесняют из практики лечения депрессии трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминоксидазы.

В настоящее время фармакологи все шире применяют методы молекулярной биологии для решения нейропсихофармакологических проблем. Все чаще прибегают к выделению и клонированию генов, кодирующих белки, важные для поддержания структуры и функционирования нейронов. Эти исследования, например, доказали существование различных по структуре и фармакологическим свойствам рецепторов практически ко всем известным на сегодняшний день нейромедиаторам. Возможность экспрессировать определенные типы рецепторов в культурах клеток через механизм трансфекции облегчила разработку лекарственных средств, способных селективно взаимодействовать с этим типом рецепторов (Tallman, Dahl, 1994). Разработка противомигренозного препарата суматриптана, нейролептика оланзапина, снотворного золпидема — была результатом реализации именно такого подхода. Возможность

исследовать функции нейронов на молекулярном уровне позволила получить новые данные о процессах адаптации нейронов на фоне длительного действия препарата.

Современные разработки нейропсихотропных средств все чаще основаны на достижениях молекулярной генетики, которая выделила генные аллели, ответственные за возникновение быстро расширяющегося круга неврологических и психиатрических заболеваний. Например, идентифицированы мутации, лежащие в основе болезни Гентингтона, бокового амиотрофического склероза, болезни Альцгеймера, миотонической дистрофии, изучены молекулярные механизмы развития этих заболеваний. Установлена связь биполярного расстройства (маниакально-депрессивного психоза) с генами на 18-й хромосоме (Berretini et al., 1994), а синдрома дефицита внимания с гиперактивностью — с определенным аллелем дофаминавого D4-рецептора.

Возможность изолировать отдельные аллели генов человека, вызывающие заболевания головного мозга, позволила разработать новый эффективный метод изучения патофизиологии этих состояний и разрабатывать препараты, избирательно действующие на эти механизмы. Например, первоначально стратегия лечения сенильной деменции была основана на применении препаратов, которые усиливали церебральные функции и были известны как ноотропы, хотя механизм их действия оставался неясным. Благодаря клонированию гена *белка-предшественника амилоида* (БПА) — источника амилоидного белка сенильных бляшек — патоморфологического маркера болезни Альцгеймера, — стало возможным изучение метаболизма БПА на экспериментальной модели. Более того, когда мутантный ген БПА, ответственный за возникновение пресенильной формы болезни Альцгеймера, был встроен в геном мышей, это привело к появлению сенильных бляшек, содержащих человеческий амилоид. Несомненно, что после того, как будут идентифицированы гены человека, ответственные за возникновение психических заболеваний, в том числе биполярного, шизофрении, обсессивно-компульсивного расстройства, их аналогичным образом можно будет встроить в геном мышей и получить лабораторную модель для разработки лекарственных средств (Holsboer, 1997).

ОСНОВЫ НЕЙРОБИОЛОГИИ

Нейрон

Нейрон — высокоспециализированная (как анатомически, так и биохимически) клетка, способная получать, обрабатывать и передавать информацию (рис. 1.1). В отличие от других клеток, например, гепатоцитов, после созревания нейрон не может быть заменен путем клеточного деления. «Незаменимость» нейронов важно учитывать в клинической практике — именно она делает необходимым раннее вмешательство с целью предотвращения гибели нейронов.

Нейроны состоят из четырех структурных компонентов: 1) тела клетки, или перикариона, которое содержит ядро и структуры, синтезирующие белки; 2) дендритов — отростков, воспринимающих сигналы и передающих их к телу клетки; 3) аксона — отростка, отходящего от тела клетки и передающего сигналы другим нейронам; 4) терминального разветвления (бутона), которое формирует синапсы для

химической передачи сигналов другим нейронам.

Синтез белков, контролируемый генами ядерной ДНК, происходит, главным образом, в перикарионе и поддерживает структуру и функцию всей клетки. Синтез белка происходит благодаря процессу транскрипции, в ходе которого ДНК выступает матрицей для синтезируемой на ее основе *транспортной РНК (тРНК)*. Транспортная РНК подвергается далее определенным преобразованиям и переправляется из ядра в окружающий его эндоплазматический ретикулум. Там информация транслируется в белковую структуру с помощью рибосом. Недавние исследования показали, что некоторые тРНК транспортируются в дендриты для синтеза белка непосредственно в них.

Аксон — покрытый оболочкой трубчатый отросток, отходящий от тела нервной клетки, проводит электрические импульсы к нервным окончаниям. Нейроны имеют один аксон. Он может разветвляться в различной степени — в зависимости от числа нейронов, с которыми он образует синапсы. Некоторые нейроны имеют строго ограниченные зоны иннервации — они необходимы для очень точной передачи информации. Другие нейроны (например, моноаминергические нейроны ретикулярной формации) имеют диффузное и разветвленное аксональное древо, контактирующее буквально с сотнями миллионов нейронов (Coyle, 1986).

Синапс — специализированная структура, которая служит для передачи сигналов от одного нейрона на другой. Он состоит из синаптического бутона на окончании аксона и прилегающего рецептивного поля на дендрите или перикарионе соседнего нейрона. Сообщение между нейронами опосредуется, главным образом, химическими передатчиками — нейромедиаторами, высвобождаемыми пресинаптическим терминальным бутоном. Нейромедиаторы активируют рецепторы на постсинаптическом нейроне, которые транслируют закодированное сообщение (см. рис. 1.1). Синтез некоторых нейромедиаторов (например, норадреналина) регулируется локально внутри пресинаптического терминального бутона. С другой стороны, нейропептиды синтезируются с помощью тРНК-зависимого процесса в перикарионе и далее транспортируются в терминальный бутон для накопления и высвобождения.

Возбудимость — важнейшее свойство мембраны нейронов, благодаря которому клетка интегрирует информацию подобно транзистору. Между внутренней и наружной поверхностями мембраны поддерживается электрохимический градиент, избирательно регулирующий ток иона внутрь клетки или из клетки. Распределение ионов по отношению к мембране регулируется, по меньшей мере, двумя факторами.

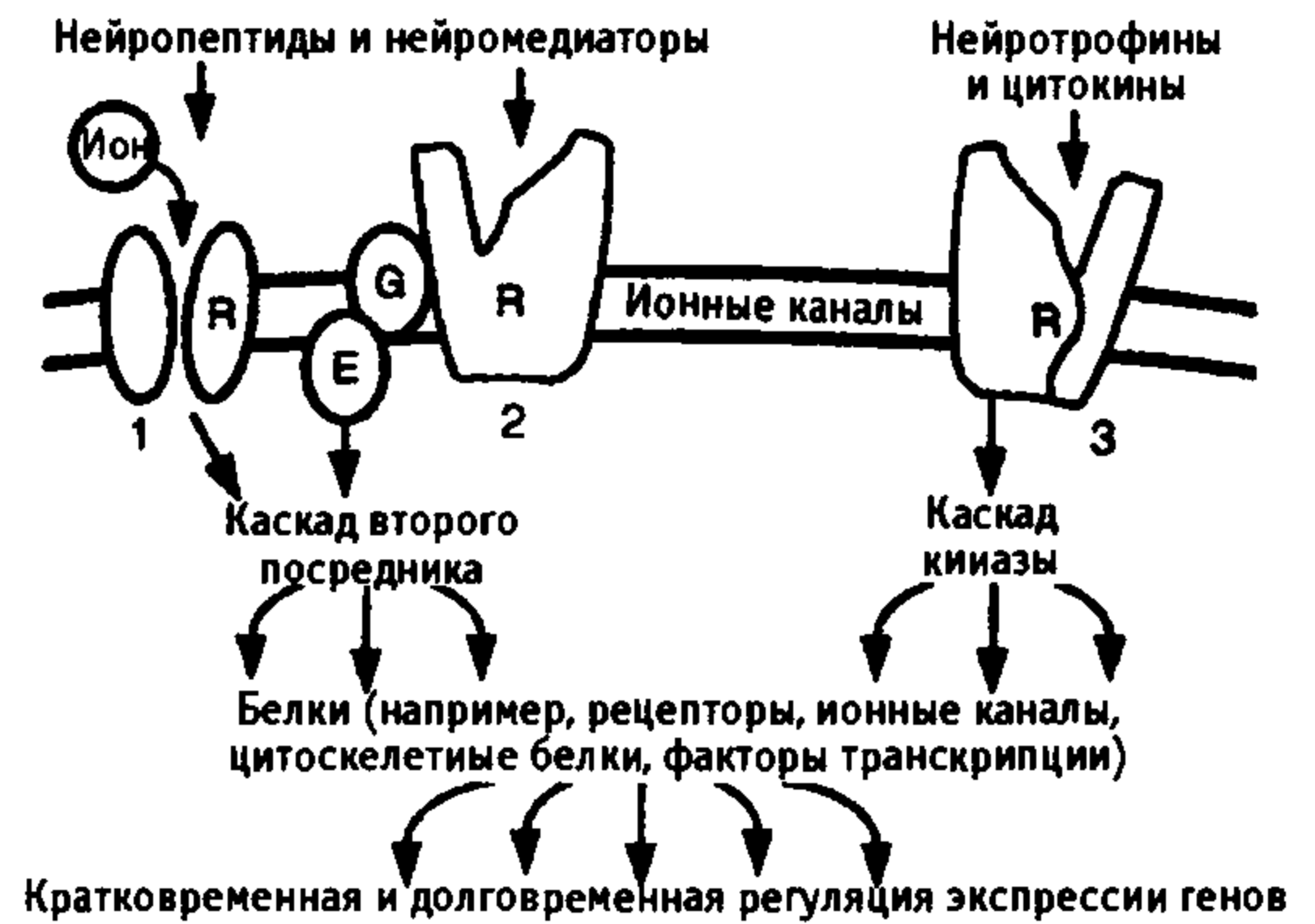


Рис. 1.1. Основные классы рецепторов

Схематическое изображение трех основных классов рецепторов: 1) ионотропные рецепторы (лиганд-зависимые ионные каналы); 2) метаболотропные рецепторы, сопряженные с G-протеином, вызывающие изменения внутриклеточного метаболизма через систему второго посредника; 3) рецепторы тирозинкиназы, опосредующие действие нейротрофинов и цитокинов через активацию факторов транскрипции

Один из них — ионные насосы (помпы), которые содержатся в мембране и потребляют клеточную энергию в виде *АТФ*. С помощью ионных насосов два иона натрия, выходящие из клетки, обмениваются на один ион калия, входящий в клетку. Это создает отрицательный потенциал величиной 70 мВ, свойственный мембране нейрона в состоянии покоя. При деполяризации мембраны нейрона происходит активация натриевых ионных каналов, что приводит к генерации потенциала действия в аксонном бугорке. Потенциал действия распространяется в антероградном направлении с помощью потенциал-зависимых натриевых каналов, представляющих собой второй тип ионно-регулирующего механизма. Эти каналы последовательно открываются подобно падающей стопке домино. Важную роль в настройке возбудимости нейронов имеют калиевые и кальциевые каналы, многие из которых являются мишенью для действия лекарственных средств.

Дендриты и тела нейронов постоянно суммируют возбуждающие и тормозные сигналы, поступающие к ним от других клеток, — с тем, чтобы определить, следует ли нейрону генерировать потенциал действия или нет. Этот процесс происходит по принципу «все или ничего»: как только деполяризация в области аксонального бугорка превысит определенный порог, происходит генерация потенциала действия.

Интересно, что возбуждающие терминалы, как правило, концентрируются в дистальной части дендритов, а ингибиторные терминалы преимущественно контактируют с проксимальной частью дендритов и перикарионом. Благодаря этому анатомическому распределению именно ингибиторные терминалы играют доминирующую роль в процессе принятия решения о генерации потенциала действия.

Нейромедиаторы

Передача информации от пресинаптического нервного окончания к клетке-мишени, в роли которой могут выступать другой нейрон, глиальная клетка или мышца, происходит с помощью специального химического вещества — нейромедиатора. Механизм действия, а также побочные эффекты большинства средств, применяемых для лечения заболеваний ЦНС, связаны с их способностью влиять на нейромедиаторные процессы в головном мозге (Cooper et al., 1991). Поэтому знание основных принципов химической нейротрансмиссии и основных классов нейромедиаторов служит основой для понимания терапевтического действия большинства веществ, действующих на ЦНС. Дофаминергический нейрон может служить моделью для объяснения этих процессов (рис. 1.2) и демонстрации того, как через нейромедиаторные механизмы можно фармакологически влиять на функции мозга.

Тела клеток, образующих основные дофаминергические системы, расположены в черной субстанции — области среднего мозга, названной так из-за особой окраски, зависящей от пигмента нейромеланина, а также в вентромедиальной части крыши среднего мозга. Нейроны черной субстанции образуют густо разветвленную сеть окончаний в хвостатом ядре и скорлупе. Примерно 15% синаптических окончаний в этих регионах — дофаминергические. Дофаминергические нейроны вентральной крыши среднего мозга оканчиваются в прилежащем ядре (центре подкрепления), лобной коре, поясной коре и гиппокампе.

Дофамин синтезируется из L-тирозина — аминокислоты, не оказывающей какого-либо нейрофизиологического действия. Тирозингидроксилаза превращает тирозин в L-ДОФА (дигидроксифенилаланин). L-ДОФА с помощью ДОФА-декарбоксилазы — цитозольного фермента, как и тирозин, сконцентрированного в нервных окончаниях, превращается в дофамин. Синтезированный дофамин накапливается в пузырьках, которые защищают его от ферментной деградации, происходящей под действием *моноаминоксидазы (МАО)*, и обеспечивают высвобождение медиатора в синаптическую щель при деполяризации нервного окончания. Уровень дофамина в нервных окончаниях остается относительно постоянным, несмотря на значительные колебания активности нейронов, что объясняется тонкой регуляцией его синтеза. Снижение образования дофамина происходит благодаря торможению активности тирозингидроксилазы. При высвобождении дофамина ингибция фермента уменьшается, и это приводит к увеличению продукции медиатора. В период высокой активности нейронов тирозингидроксилаза фосфорилируется, что повышает ее аффинитет к кофактору птеридину и, следовательно, эффективность синтеза дофамина (Nose et al., 1985). При стойком повышении активности дофаминергического нейрона повышенный расход дофамина компенсируется увеличением синтеза тирозингидроксилазы в перикарионе (индукция фермента), которая затем транспортируется по аксону к нервным окончаниям.

Регуляция синтеза дофамина на уровне тирозингидроксилазы объясняет, почему именно леводопа, а не L-тирозин эффективна в лечении болезни Паркинсона. Из-за неизбежного торможения активности тирозингидроксилазы по механизму обратной связи экзогенный L-тирозин мало бы влиял на синтез дофамина, в то время как ДОФА-декарбоксилаза — высокоскоростной фермент, не подверженный ингибции. Таким образом, прием L-ДОФА, которая проникает через гематоэнцефалический барьер, попадает в дофаминергические терминали и быстро превращается там в дофамин, повышает запасы нейромедиатора в окончаниях, число которых при болезни Паркинсона сокращается.

Выделившийся в синаптическую щель дофамин инактивируется с помощью двух ферментативных процессов. Во-первых, с помощью моноаминоксидазы (МАО) — фермента, локализованного в нервных окончаниях на наружной мембране митохон-

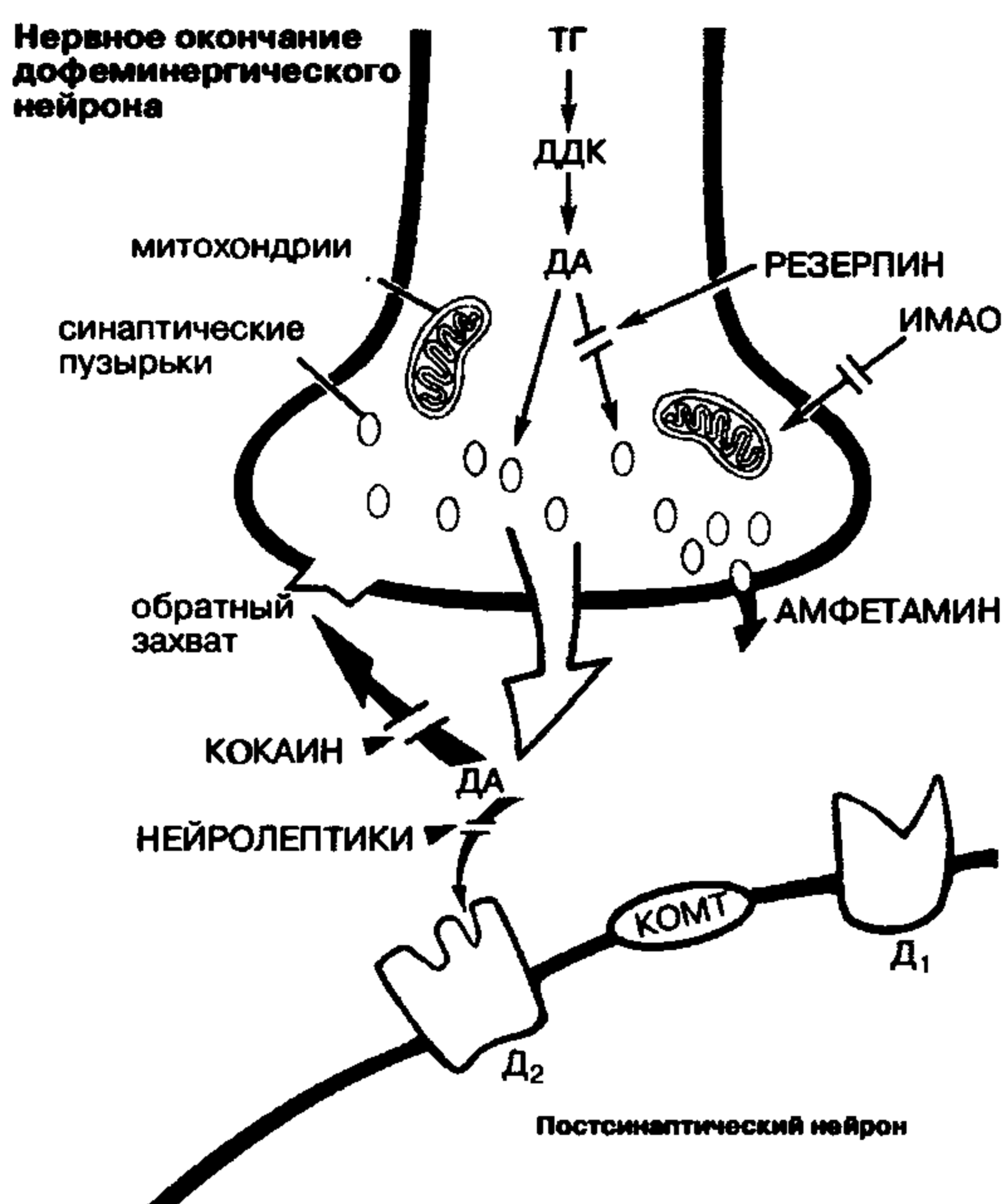


Рисунок 1.2. Дофаминергический синапс. Показаны основные компоненты дофаминергического синапса и точки приложения лекарственных препаратов, влияющих на дофаминергическую передачу. ТГ — тирозингидроксилаза, ДДК — ДОФА-декарбоксилаза, ДА — дофамин, ИМАО — ингибиторы моноаминоксидазы, КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза.

дрий и катализирующего дезаминирование медиатора. Существуют два генетически различных типа МАО: МАО типа А, который преимущественно катаболизирует норадреналин, серотонин и дофамин, и МАО типа В, который действует на более широкий круг субстратов, включающий биогенные амины и фенетиламины. Ингибиторы МАО используют для усиления активности дофаминергических систем при болезни Паркинсона, а также для повышения уровня норадреналина и серотонина в мозге при депрессии. Локализованный на внешней поверхности нейронов и глиальных клеток, фермент *катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ)* инактивирует дофамин путем метилирования одной из его гидроксильных групп. Совместно или по отдельности дезаминирование и О-метилирование обеспечивают инактивацию дофамина, превращая его в метаболиты, не способные взаимодействовать с дофаминовыми рецепторами.

Ферментативная инактивация не играет ведущей роли в прекращении действия дофамина в синапсе. Скорее, эта роль принадлежит механизмам обратного захвата в пресинаптическом окончании. Процесс обратного захвата, который запускается изменением трансмембранного градиента натрия, опосредуется специальным транспортным белком (транспортёром), который переносит дофамин из внеклеточного пространства в цитоплазму. Транспортёр дофамина относится к семье генетически близких белков, включающих и другие специфические нейромедиаторные транспортеры, в том числе для норадреналина, серотонина, глутамата, ГАМК.

Транспортёр дофамина — точка приложения действия кокаина, амфетамина и метилфенидата (Pacholczyk et al., 1991). Тормозя связывание дофамина с транспортёром, эти препараты повышают внеклеточную концентрацию нейромедиатора, удлиняя и усиливая стимуляцию дофаминовых рецепторов. Исследования показывают, что эйфорогенное действие и способность вызывать пристрастие у кокаина и других психостимуляторов напрямую зависят от их способности усиливать постсинаптическое действие дофамина, тормозя его обратный захват в нейронах прилежащего ядра.

Постсинаптическое действие дофамина опосредуется целым семейством рецепторов (см. рис. 1.1). Они кодируются генами, которые продуцируют рецепторы, сопряженные с G-протеинами (G — отражает тот факт, что белок связывается с гуаниновыми нуклеотидами). Благодаря G-протеину стимуляция рецептора приводит к изменению внутриклеточного метаболизма. С помощью молекулярно-биологических методов удалось выделить несколько различных G-протеинов (Simon et al., 1991). Дофаминовые D1- и D5-рецепторы сопряжены с Gs G-протеином, который активирует аденилатциклазу и усиливает продукцию *циклический аденозинмонофосфат (цАМФ)* — второго (внутриклеточного) посредника. D2-, D3- и D4-рецепторы сопряжены с Gi-протеином, который, наоборот, тормозит активность аденилатциклазы и синтез цАМФ. D1- и D2-рецепторы широко представлены в различных отделах головного мозга, получающих дофаминергическую иннервацию, в то время как D3-, D4-, D5-рецепторы преимущественно обнаружены в кортиколимбических зонах головного мозга.

Дофаминовый D2-рецептор может блокироваться нейролептиками (например, хлорпромазином, галоперидолом, оланзапином), которые используются для лечения шизофрении и других психотических расстройств. Наоборот, бромокриптин, перголид и лизурид стимулируют дофаминовые D2-рецепторы и используются для ослабления симптомов болезни Паркинсона. Существует четкая корреляция между клинической эффективностью антипсихотических средств и их сродством к D2-ре-

цепторам (Creese et al., 1976). Этот механизм действия также объясняет способность нейролептиков вызывать экстрапирамидные побочные эффекты, например, паркинсонизм или дистонию. Таким образом, блокируя дофаминовые D2-рецепторы в хвостатом ядре и скорлупе, эти лекарственные средства способны имитировать дефицит дофамина, характерный для болезни Паркинсона. При длительном использовании типичные нейролептики могут также вызвать позднюю дискинезию — двигательное расстройство, которое может быть необратимым. Исследования с помощью позитронно-эмиссионной томографии показывают, что терапевтический эффект нейролептиков в виде уменьшения психоза развивается в том случае, когда они блокируют не менее 70% D2-рецепторов. Поскольку дофаминовые рецепторы локализованы также в лимбической системе и коре, где представлены D3- и D4-рецепторы, к которым типичные нейролептики, и особенно атипичные нейролептики (такие как клозапин) также имеют высокое сродство, предполагают, что через эти рецепторы могут быть опосредованы некоторые из антипсихотических эффектов нейролептиков.

Сходные механизмы регуляции синтеза, высвобождения и инактивации существуют и для других классических нейромедиаторов, например, норадреналина, адреналина, серотонина, ацетилхолина, гистамина. Рецепторы ко всем этим медиаторам сопряжены с G-протеином, опосредующим эффект их стимуляции (табл. 1.1). Два заметных исключения из этого правила составляют никотиновые ацетилхолиновые и серотониновые 5-HT₃-рецепторы. Оба этих типа рецепторов представляют собой лиганд-зависимые ионные каналы, которые пропускают натрий и, в меньшей степени, кальций.

Таблица 1.1. Классические нейромедиаторы

Нейромедиатор	Лекарственные препараты	Показания	Механизм действия
Дофамин	Нейролептики Психостимуляторы Бромокриптин и др.	Психоз Дефицит внимания Нарколепсия Болезнь Паркинсона	Блокада D2-рецепторов Торможение обратного захвата Стимуляция D2-рецепторов
Норадреналин	Антидепрессанты	Депрессия, дефицит внимания	Торможение обратного захвата
Серотонин	Антидепрессанты	Депрессия, паническое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство	Торможение обратного захвата
Ацетилхолин	Стимуляторы когнитивных функций Бензотропин и др.	Болезнь Альцгеймера Паркинсонизм	Торможение ацетилхолинэстеразы Блокада мускариновых рецепторов
Глицин ГАМК	Стрихнин Бензодиазепины Барбитураты Баклофен Габапентин	Возбуждение, тревога, мышечное напряжение Эпилепсия, анестезия Спастичность Эпилепсия	Блокада рецепторов Модуляция ГАМК-А рецепторов Модуляция ГАМК-А рецепторов Стимуляция ГАМК-В рецепторов Торможение обратного захвата ГАМК
Глутамат	Кетамин	Анестезия	Блокада NMDA-рецепторов

Аминокислотные нейромедиаторы

Аминокислотные нейромедиаторы заслуживают обсуждения не только в силу того, что они являются примером синтеза нейромедиаторов из неактивных предшественников, но и благодаря той важной роли, которую они играют при многих заболеваниях ЦНС. Глутамат является основным возбуждающим медиатором в головном мозге и служит передатчиком примерно в 40% его синапсов. Аминокислоты содержатся в плазме и являются строительным материалом для синтеза белков. Эти свойства кажутся несовместимыми с ролью нейромедиатора, который должен оказывать крайне ограниченное физиологическое действие. Тем не менее очень активные и избирательные транспортные процессы и катаболические ферменты поддерживают крайне низкую концентрацию аминокислотных медиаторов во внеклеточном пространстве мозга. Например, в определенных зонах мозга внутриклеточная концентрация глутамата достигает 5 мМ, в то время как его концентрация в спинномозговой жидкости — примерно 0,5 мкМ. Таким образом, соотношение внутриклеточной и внеклеточной концентрации глутамата достигает 10 000:1.

Глутамат. Глутаматергические нейроны составляют большинство возбуждающих нейронов в головном мозге и широко распространены в ЦНС. К числу глутаматергических относятся первичные сенсорные афференты, лиановидные волокна и гранулярные клетки в мозжечке, возбуждающие связи таламуса с корой больших полушарий, пирамидные нейроны коры. Глутамат сконцентрирован в везикулах, содержащихся в нервных окончаниях. Из везикул он высвобождается в синаптическую щель при деполяризации терминальных бутонов. Нейромедиаторное действие глутамата контролируется переносчиками (транспортёрами), встроенными в мембрану пресинаптических окончаний и глиальных клеток, которые таким образом ограничивают зону действия медиатора перисинаптической областью. Функционирование переносчика зависит от градиента натрия между внутренней и внешней поверхностями мембраны нейронов и глиальных клеток. При недостатке энергообеспечения (например, при инсульте или гипоксии) градиент натрия исчезает, что приводит к массивному высвобождению глутамата в межклеточное пространство.

Постсинаптическое действие глутамата опосредовано двумя типами рецепторов: ионотропными (иГлуР, глутамат-зависимыми ионными каналами) и метаботропными (мГлуР) (рис. 1.1). Последние сопряжены с G-протеином и системой второго (внутриклеточного) посредника (Schoepp, Conn, 1993). Ионотропные рецепторы, в свою очередь, подразделяются по именам своих селективных агонистов на три типа — *NMDA* (*N*-метил-*D*-аспартат), *AMPA* (*альфа*-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-проионат) и *KA* (*каинат*). *NMDA*-рецепторы представляют собой потенциал-зависимые катионные каналы, *AMPA/KA*-рецепторы — потенциал-независимые катионные каналы. В настоящее время удалось клонировать гены, кодирующие эти белки, которые, собираясь из субъединиц, формируют ионные каналы. Выявлено исключительное многообразие их биофизических и фармакологических характеристик (Seeberg, 1993).

Глутамат, действующий на *AMPA/KA*-рецепторы, — основной источник возбуждающих постсинаптических потенциалов. *NMDA*-рецепторы при нормальном мембранном потенциале покоя (–70 мВ) инактивированы, поскольку Mg^{2+} блокирует канал. После деполяризации нейрона посредством активации *AMPA/KA*-рецепто-

ров, Mg^{2+} из канала NMDA-рецептора удаляется, и рецептор может активироваться глутаматом. Хотя NMDA-рецепторы тоже способствуют деполяризации, увеличивая поток ионов натрия, но каналы, связанные с этим типом рецепторов, достаточно велики, чтобы пропускать в клетку и ионы Ca^{2+} . Этот ион, в свою очередь, активирует различные внутриклеточные системы, в том числе синтетазу оксида азота, которая продуцирует оксид азота (NO) из аргинина. Оксид азота — газ, диффундирующий сквозь клеточные мембраны и способный оказать влияние на множество соседних клеток. Среди возможных мишеней оксида азота — гуанилатциклаза, которая катализирует синтез циклического ГМФ (цГМФ), еще одного «второго посредника». Таким образом, активация NMDA-рецепторов оказывает как прямое локальное возбуждающее действие на отдельные нейроны, так и более диффузный метаболический эффект на окружающие нейроны и их отростки через стимуляцию продукции NO.

NMDA-рецепторы играют решающую роль в процессах синаптической пластичности, известной как долговременная потенция, которая непосредственно связана с механизмами памяти. Этот феномен, впервые обнаруженный в гиппокампе, участвует в формировании следов памяти, состоит в изменении эффективности синаптической передачи в зависимости от интенсивности ее использования (Bliss, Collinridge, 1993). Долговременная потенция была продемонстрирована, когда пресинаптические глутаматергические окончания подвергали электрической стимуляции и регистрировали реакции постсинаптического нейрона. При низком уровне пресинаптической стимуляции регистрировался пропорциональный постсинаптический возбуждающий ответ. Но если пресинаптической аксон стимулировался с высокой частотой (около 100 мГц), эффективность синаптической передачи стойко усиливалась — так что исходный уровень пресинаптической стимуляции вызывал гораздо более значительный постсинаптический возбуждающий эффект. Таким образом, в этих условиях реакция на определенный уровень стимуляции значительно усиливалась в зависимости от предшествующей активности.

Неудивительно, что препараты, блокирующие каналы, связанные с NMDA-рецепторами, например, фенциклидин («ангельская пыльца») и кетамин, представляют собой диссоциативные анестетики, способные вызывать нарушения памяти. Под влиянием субанестетических доз этих препаратов могут возникать удивительные психомоторные феномены. Так, фенциклидин и кетамин способны вызвать у здоровых людей полный спектр симптомов шизофрении, в том числе бред, расстройства мышления, негативные симптомы, когнитивные нарушения лобного типа. Этот эффект подтверждает гипотезу, что симптомы шизофрении связаны со снижением активации кортико-лимбических NMDA-рецепторов (Olney, Farber, 1995).

Постоянная активация глутамат-зависимых ионных каналов приводит к определенному типу дегенерации нейронов. Этот феномен, обозначаемый как «эксайто-токсичность», впервые был описан Olney (1969), который показал, что назначение мононатриевой соли глутамата новорожденным крысам вызывает избирательную дегенерацию нейронов аркуатного ядра, при этом аксоны, проходящие через эту зону, и окружающая глия оставались интактными. Последующие исследования выявили корреляцию между нейротоксическими свойствами и возбуждающим эффектом агонистов глутаматных рецепторов. Массивная активация глутамат-зависимых ионных каналов вызывает быстрый некроз нейронов, возникающий в результате массивного входа Na^+ , H_2O и Ca^{2+} . Недавние исследования показали, что постоянная слабая

активация глутамат-зависимых ионных каналов вызывает отставленную нейрональную дегенерацию, связанную с механизмами программированной гибели клеток, или апоптоза (Simonian, Coyle, 1996). Окислительный стресс с накапливающимся повреждением ДНК нейронов может быть важным фактором, опосредующим глутаматную нейротоксичность и запускающим апоптоз.

Поскольку нарушение регуляции глутаматергической передачи может быть вовлечено в патогенез целого ряда нейродегенеративных заболеваний, вложены большие инвестиции в разработку средств, блокирующих эксайтотоксический феномен, в том числе блокаторов и модуляторов глутаматных рецепторов, а также ингибиторов постсинаптических внутриклеточных процессов, способствующих развитию окислительного стресса и апоптоза нейронов. Вероятно, подобные лекарства вскоре появятся в клиниках и позволят излечивать заболевания, которые в настоящее время считаются некурабельными. Глутаматергические механизмы могут также иметь важное значение при гипоксическом и ишемическом повреждении головного мозга. Локальная или глобальная гипоперфузия мозга при тромбоэмболии, остановке кровообращения или утоплении приводит к нарушению доставки кислорода и нарушению окислительного метаболизма глюкозы — основного источника АТФ в мозге (Choi, Rothman, 1990). Так как транспортные процессы, поддерживающие низкую концентрацию глутамата во внеклеточном пространстве, энергозависимы, уменьшение образования АТФ приводит к нарушению нормального градиента глутамата и резкому повышению его содержания во внеклеточном пространстве. Это ведет к массивной активации глутаматных рецепторов и дегенерации нейронов. В центральной области ишемии, где кровоток снижается до нуля, быстро развивается некроз, но ее окружает более обширная область сниженной оксигенации (ишемическая полутень, или пенумбра), в которой происходит отставленная гибель нейронов. В зависимости от локализации поражения и типа инсульта отставленная гибель нейронов может быть опосредована AMPA/KA-рецепторами или NMDA-рецепторами. В связи с этим представляется целесообразным экстренное вмешательство с одновременным введением тромболитика и блокатора глутаматных рецепторов — возможно, что именно такой подход со временем станет стандартным при лечении инсульта. Кроме того, возможно, что препараты, действующие на глутаматные рецепторы или влияющие на пострецепторные механизмы, будут использовать профилактически — при высоком риске кардиогенной эмболии или гипоперфузии (например, при операциях на открытом сердце).

Болезнь Гентингтона — наследственное нейродегенеративное заболевание, проявляющееся хореоатетозом, прогрессирующей деменцией и другими психическими расстройствами. Мутация, ответственная за возникновение заболевания, передается аутосомно-доминантным путем и характеризуется экспансией тринуклеотидных повторов *цитозин-аргинин-гуанина* (ЦАГ), что приводит к резкому увеличению численности глутаминовых остатков в белке гентингтине (MacDonald, Gusella, 1996). Патоморфологические изменения, свойственные болезни Гентингтона, оказалось возможным воспроизвести на лабораторных животных путем введения в стриатум агониста NMDA-рецепторов. Подобный метод воссоздает избирательную дегенерацию нейронов, характерную для болезни Гентингтона. Хотя точные механизмы дегенерации нейронов при болезни Гентингтона остаются неизвестными, можно предположить, что аномальный гентингтин сенситизирует нейроны к токсическому эффекту, опосредованному NMDA-рецепторами. Учитывая роль окислительного стресса в этом процессе, не вызывает удивления тот факт, что витамин Е (мембранный чистильщик свободных радикалов), как показали предварительные клинические испытания, способен замедлять прогрессирование болезни Гентингтона при назначении на ранней стадии заболевания.

Боковой амиотрофический склероз — заболевание, связанное со старением, характеризуется прогрессирующей дегенерацией двигательных нейронов и пирамидных клеток моторной коры. На клеточных культурах показано, что слабая, но постоянная активация глутаматных рецепторов вызывает селективную дегенерацию двигательных нейронов, причем этот процесс

предотвращается блокаторами AMPA/KA-рецепторов. Клинические исследования показали, что у больных БАС повышен уровень глутамата в *цереброспинальной жидкости (ЦСЖ)*. Более того, в наследственных (семейных) случаях БАС выявлен ряд мутаций в гене, кодирующем супероксиддисмутазу — основной фермент, защищающий от окислительного стресса (Deng et al., 1993). Поскольку окислительный стресс — промежуточный этап в отставленной индуцированной глутаматом нейрональной дегенерации, эта находка поддерживает гипотезу, что глутамат-зависимый эксайтотоксический эффект может быть основным звеном патогенеза данного заболевания. Этот вывод подтверждают и результаты патоморфологических исследований, выявившие снижение численности пресинаптических переносчиков глутамата у больных со спорадической формой БАС.

В отношении болезни Альцгеймера (БА) имеются данные, что непосредственной причиной дегенерации нейронов при этом заболевании является агрегация амилоидного белка с образованием сенильных бляшек (Sandbrink et al., 1996). Белок — предшественник амилоида (БПА) — гликопротеин, располагающийся на поверхности клеток, в норме представлен в головном мозге и других тканях. Он может метаболизироваться двумя путями, в одном из которых превращается в амилоидный белок. Мутации в гене БПА, выявленные в семейных случаях БА с ранним началом, способствуют катаболизму белка по пути, ведущему к образованию амилоидного белка. Кроме того, более часто встречающиеся мутации в генах на 14-й и 1-й хромосомах, кодирующих соответственно пресенилин 1 и пресенилин 2, также способствуют катаболизму БПА по этому же пути. Показано, что агрегированный амилоид сенсibiliзирует нейроны к глутамат-индуцированному эксайтотоксическому действию и способствует образованию активных форм кислорода, которые могут потенцировать токсичность глутамата (в силу повышенной чувствительности пресинаптических переносчиков глутамата к окислительному повреждению). Соответственно, центрально действующие антиоксиданты, такие как аспирин, эстрогены, витамин Е, возможно, способны замедлять прогрессирование заболевания или отсрочить его клинический дебют.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Клетки, использующие ГАМК в качестве нейромедиатора, являются основным типом тормозных нейронов в головном мозге. Установлено, что ГАМКергические синапсы составляют примерно 40% от общего числа синапсов в головном мозге. Таким образом, ГАМКергические нейроны широко распространены в головном мозге. К ним относятся тормозные вставочные нейроны в кортико-лимбических областях, проекционные нейроны хвостатого ядра и скорлупы, клетки Пуркинье в мозжечке, тормозные нейроны локальных кругов в спинном мозге. Поскольку ГАМКергические нейроны играют доминирующую роль в сдерживании нейрональной активности, блокаторы ГАМК-рецепторов вызывают генерализованные эпилептические припадки. Локализация ГАМКергических синапсов способствует выполнению ими тормозной функции, поскольку они концентрируются на проксимальных участках дендритов и телах клеток. Таким образом, именно ГАМКергические влияния определяют, достаточно ли вызванная глутаматом локальная деполяризация для того, чтобы генерировать потенциал действия.

Синтез ГАМК катализируется глутаматдекарбоксилазой, которая превращает глутамат в ГАМК в цитоплазме терминальных бутонов. Вновь образованная ГАМК накапливается в везикулах, которые обеспечивают не только хранение ГАМК, но и регулируемое высвобождение медиатора в синапс, а также защищают ГАМК от инактивации ферментом ГАМК-трансаминазой, локализованным в наружных слоях мембраны митохондрий. ГАМК, выделившаяся в синаптическую щель после деполяризации пресинаптической терминали, инактивируется, главным образом, на-

трий-зависимым высокоизбирательным переносчиком, который вновь аккумулирует нейромедиатор в пресинаптическом окончании.

Постсинаптическое действие ГАМК опосредовано двумя типами рецепторов: ионотропными (ГАМК-зависимым ионным каналом, ГАМК_A) и метаботропными (сопряженными с G-протеином — ГАМК_B). ГАМК_B -рецепторы — точка приложения баклофена (миорелаксанта, применяемого для лечения спастичности). ГАМК_A -рецепторы являются основной мишенью для нескольких классов лекарственных средств, действующих на ЦНС. Активация ионотропного комплекса этих рецепторов самой ГАМК или другими их агонистами приводит к открытию каналов для ионов хлора, что ведет к гиперполяризации нейронов. Гиперполяризация сопровождается дополнительным снижением трансмембранного потенциала, что уменьшает возбуждающий эффект глутамата и повышает порог генерации потенциалов действия.

Идентифицировано семейство генов, кодирующих полипептиды, из которых формируется гетеромерный ГАМК-зависимый ионный канал (Levitan et al., 1988). Выявлена значительная гетерогенность ГАМК-рецепторов по фармакологическим и биофизическим свойствам. На некоторых ионотропных ГАМК-рецепторах имеется особый аллостерический участок — бензодиазепиновый рецептор. Связываясь с этим участком, бензодиазепины усиливают чувствительность рецептора к ГАМК. Таким образом, агонисты бензодиазепиновых рецепторов являются непрямыми модуляторами функции ГАМК-рецепторов и требуют присутствия ГАМК для осуществления своего снотворного, анксиолитического, миорелаксирующего и противосудорожного эффекта.

Поскольку ГАМК играет ведущую роль в регуляции возбудимости нейронов, не вызывает удивления тот факт, что механизм действия целого ряда противосудорожных препаратов связан именно с влиянием на ГАМКергическую передачу. Барбитураты, в том числе фенобарбитал, по-видимому, удлиняют время открытия канала, связанного с ГАМК_A -рецептором, усиливая реакцию на нейромедиатор. Недавно появившийся антиконвульсант габапентин влияет на обратный захват ГАМК и удлиняет ее синаптическое действие.

Нейропептиды

На протяжении последних двух десятилетий неуклонно росло количество выявленных в мозге нейропептидных молекул, выполняющих сигнальные функции (Hokfelt, 1991). В отличие от традиционных нейромедиаторов, которые синтезируются с помощью ферментов, локализованных в нервных окончаниях, нейропептиды продуцируются в теле нейрона. Синтез нейропептидов, представляющих собой мелкие белковые молекулы, обеспечивается мРНК, которая транскрибируется с ядерной ДНК. Таким образом, содержание нейропептидов в нервных окончаниях зависит исключительно от синтеза, преобразования веществ в теле клетки и их транспортировки в нервные окончания. Соответственно, нейропептид-содержащие нейроны не столь быстро реагируют на повышенное высвобождение нейромедиатора, как моноаминергические или глутаматергические нейроны, поскольку имеется временная задержка между синтезом нейропептида в теле клетки и его транспортом в нервные окончания.

Один из наиболее интригующих аспектов синтеза нейропептидов заключается в том, что один ген часто предопределяет продукцию множества нейропептидов, а спектр пептидов, кодируемых одним геном, может существенно варьировать в зависимости от типа нейронов. Это многообразие возникает уже после транскрипции гена, кодирующего белок-предшественник. В большинстве генов последовательность нуклеотидов, кодирующих белковую молекулу (так называемые «экзоны»), перемежаются с некодирующими участками — «интронами». В процессе транскрипции гена образуется первичная мРНК, которая является полной копией ДНК и, следовательно, содержит как экзоны, так и интроны. Но прежде чем она покинет ядро, направляясь к месту трансляции, происходит удаление интронов и сшивание («сплайсинг») экзонов в окончательную (зрелую) форму мРНК. Многообразие нейропептидов, кодируемых одним геном, объясняется тем фактом, что первичная мРНК в разных клетках может подвергаться сплайсингу различными способами. Включение или исключение тех или иных экзонов в зрелую форму цитоплазматической мРНК может вести к продукции разных пептидов. Проопиомеланокортин (ПОМК) представляет особый интерес, так как содержит последовательности нескольких активных пептидов с различными биологическими функциями, которые по-разному продуцируются в клетках гипофиза и нейронах. К их числу относятся бета-липопротеин, адренокортикотропный гормон (АКТГ), бета-эндорфин, *меланоцистимулирующий гормон (МСГ)* и меланокортин. Поскольку число идентифицированных нейропептидов, выполняющих функции нейромедиаторов, неуклонно растет, со временем они, несомненно, станут важными мишенями для новых средств, действующих на ЦНС (табл. 1.2).

Вновь синтезированные молекулы нейропептидов упаковываются в везикулы, которые транспортируются в нервные окончания. До недавнего времени считалось, что нейроны высвобождают только один тип нейромедиатора. Однако исследования показали, что нейропептиды содержатся в тех же самых нейронах, которые используют для передачи возбуждения различные классические нейромедиаторы. Более того, нейрофизиологические данные показывают, что нейропептиды высвобождаются преимущественно в периоды высокой пресинаптической активности нейронов, в то время как другие нейромедиаторы высвобождаются пропорционально числу пресинаптических потенциалов действия. Таким образом, нейропептиды, по-видимому, участвуют в модуляции функции других нейромедиаторов. Эту гипотезу подтверждает тот факт,

Таблица 1.2. Нейропептиды

Нейропептид	Функции
АКТГ	Секреция кортикостероидов
Кортикотропин-релизинг фактор	Центральная регуляция стресса и тревоги
Холецистокинин	Регуляция аппетита
Пролактин	Лактация
Вазопрессин	Компульсивное поведение (?)
Энкефалин, эндорфин	Подавление боли
Нейротензин	Антипсихотическое действие (?)
N-ацетиласпартилглутамат	Нейропротекция
Субстанция Р	Медиатор боли
Галанин	Когнитивные функции/память (?)
Лептин	Регуляция массы тела
Меланокортин	Регуляция массы тела

что подавляющее большинство рецепторов, опосредующих действие нейропептидов, связано с G-протеином. Кроме того, отсутствует однозначная связь между данным нейропептидом и определенным нейромедиатором. Так, некоторые ГАМКергические нейроны стриатума содержат энкефалин, а другие — нет. В дофаминергических нейронах вентральной покрышки обнаруживается холецистокинин, а в нейронах черной субстанции он отсутствует. Одновременное присутствие (ко-локализация) нескольких нейромедиаторов обеспечивает возможность исключительно сложного процесса взаимодействия сигнальных потоков в синапсе — свойство, которое имеет большое значение для понимания действия лекарственных средств на головной мозг.

Как и классические нейромедиаторы, нейропептиды могут участвовать в регуляции различных функций в головном мозге, но некоторые их свойства имеют особенно важное клиническое значение. Например, энкефалин — пентапептид, который, как и более крупные молекулы эндорфина и динарфина, способен активировать опиоидные рецепторы. G-протеин, связанный с опиоидными рецепторами, кодирует целое семейство генов. Эти рецепторы имеют особенно важное значение в подавлении проведения болевой импульсации и являются точкой приложения действия морфина и других наркотических анальгетиков. Современные исследования пытаются отделить те рецепторы, которые имеют отношение к уменьшению восприятия боли, от тех, которые вызывают чувство эйфории, угнетение дыхания и другие побочные эффекты опиоидов. Энкефалин/опиоидные рецепторы в прилежащем ядре, по-видимому, являются частью общего конечного пути, обеспечивающего подкрепляющий эффект и развитие зависимости от героина, алкоголя или никотина. Так, налтрексон, являющийся антагонистом опиоидных рецепторов, уменьшает частоту рецидивов у больных алкоголизмом. Более того, налоксон — сильнодействующий антагонист опиоидных рецепторов является антидотом при передозировке опиоидных средств, например, морфина или героина, хотя действует на рецепторы, опосредующие физиологические эффекты эндогенного энкефалина.

Несколько других нейропептидных систем служат мишенями для разрабатываемых в настоящее время лекарственных средств. Например, поскольку холецистокинин играет важную роль в регуляции аппетита, создание препаратов, взаимодействующих с различными типами холецистокининовых рецепторов и способных вызывать анорексигенный эффект, является перспективным направлением в лечении ожирения. *Кортикотропин-релизинг фактор (КРФ)* — модулятор мозговых систем, опосредующих реакцию на стресс, вовлечен в патогенез депрессии и тревоги. В связи с этим антагонисты КРФ в настоящее время исследуются как возможные антидепрессанты и анксиолитики. Введение вазопрессина лабораторным животным вызывает стереотипии и компульсии — это согласуется с данными, согласно которым данный нейрогормон может быть вовлечен в патогенез обсессивно-компульсивного расстройства. Соответственно, препараты, которые нарушают активацию вазопрессиновых рецепторов, могут оказывать благоприятный эффект в лечении этого расстройства и близких к нему состояний.

Трофические факторы

Недавно в головном мозге идентифицирован новый класс сигнальных полипептидов. Эти вещества, оказывающие трофический и цитотоксический эффекты на

нейроны и глиальные клетки, активируют рецепторы тирозинкиназы (Thoenen, 1995). Функционирование этих рецепторов (см. рис. 1.1) связано с процессом димеризации: лиганд на внешней поверхности клеточной мембраны объединяет два трансмембранных белка, которые совместно продуцируют ферментативную реакцию. Она заключается в фосфорилировании остатков тирозина на внутриклеточных белках-передатчиках, обозначаемых как транскрипционные факторы. В свою очередь, фосфорилированные белки активируют каскад метаболических процессов, которые влияют на процесс экспрессии генов. Реакции с участием тирозинкиназы опосредуют действие различных факторов роста и цитокинов, число которых продолжает увеличиваться. Бета-интерферон — препарат, недавно введенный для лечения рассеянного склероза, осуществляет свое влияние через рецептор тирозинкиназного типа.

Таким образом, большинство нейропсихотропных средств оказывают терапевтический эффект, модулируя синаптическое действие тех или иных нейромедиаторов. Зоны молекулярной «интервенции» многообразны и соответствуют этапам биохимических процессов, ответственных за синтез, хранение, высвобождение, связывание с рецептором, обратный захват, метаболическую деградацию этих веществ (см. рис. 1.2).

Способы усиления нейромедиаторного эффекта включают введение предшественника (например, леводопы), усиление высвобождения (например, амфетамин), торможение катаболических ферментов (ингибиторы моноаминоксидазы), торможение обратного захвата медиатора (антидепрессанты), прямую активацию рецепторов (морфин). Наоборот, для ослабления нейромедиаторного эффекта применяют следующие способы: нарушение хранения медиатора в пресинаптических везикулах (резерпин), торможение высвобождения медиатора (агонисты альфа-адренорецепторов) или блокада постсинаптических рецепторов (нейролептики).

Адаптивные реакции при применении нейропсихотропных препаратов

Терапевтический эффект лекарственных средств при неврологических и психиатрических заболеваниях зависит не только от прямого действия препарата, но и от адаптивной реакции организма на его длительное введение (исключение составляют лишь случаи неотложного фармакологического вмешательства — например, действие диазепама при эпилептическом статусе). Так, клинический эффект антидепрессантов и нейролептиков развивается лишь спустя несколько недель после начала приема препарата. Длительное применение препаратов леводопы и карбидопы (например, синемета или накома) у страдающих болезнью Паркинсона сопровождается снижением их эффективности и появлением побочных эффектов. Длительное назначение опиоидов для лечения боли вызывает развитие лекарственной зависимости и толерантности, требующей постоянного увеличения дозы. Недавние исследования позволяют по-новому взглянуть на механизмы, ответственные за эти адаптивные изменения.

Пластичность — фундаментальное свойство нервной системы. Более того, адаптивная реакция нервной системы на длительное введение лекарственного препарата может лежать в основе его терапевтического эффекта или побочного действия. Хотя адаптация возникает на различных уровнях организации внутри клетки, в конечном счете, она связана с изменениями в экспрессии генов (Hyman, Nestler, 1993).

Многие препараты, влияющие на ЦНС, напрямую или опосредованно реализуют свой эффект через изменение функционального состояния рецепторов к тем или иным нейромедиаторам. Так, нейролептики блокируют дофаминовые D2-рецепторы, тогда как антидепрессанты потенцируют действие дофамина, норадреналина и/или серотонина путем торможения их обратного захвата. Особое внимание специалистов по нейронаукам в последние годы привлекают механизмы, ответственные за развитие отсроченного терапевтического эффекта. Хотя многое известно о точках непосредственного приложения действия нейропсихотропных средств, острые эффекты не могут полностью объяснить диапазон их терапевтического действия.

Исследования антидепрессантов дают хороший материал для понимания роли адаптивных механизмов в развитии терапевтического эффекта. Участием адаптивных механизмов можно объяснить отсроченное начало действия этих препаратов. Действие антидепрессантов связано с их способностью усиливать синаптическую функцию двух различных нейромедиаторных систем (норадренергической и серотонинергической) путем торможения обратного захвата медиаторов. Длительное введение антидепрессантов здоровым лабораторным животным приводит к отсроченному, хотя и довольно быстрому, снижению численности бета-адренорецепторов и ослаблению их функциональных эффектов в мозге. Это позволяет предположить, что, вопреки первоначальным догадкам, антидепрессанты реализуют свой эффект не через усиление, а через ослабление норадренергической передачи, что, однако, противоречит другим фактам, которые указывают на роль гипофункции центральных норадренергических систем в патогенезе депрессии.

Молекулярный нейробиологический подход, по-видимому, способен разрешить эти противоречия путем исследования долговременных изменений экспрессии генов в нейронах при хроническом введении антидепрессантов (Duman et al., 1995). Эти исследования показали, что эффект активации бета-адренорецепторов и некоторых типов серотониновых рецепторов реализуется через один и тот же внутриклеточный сигнальный путь, а именно — через влияние на уровень цАМФ (рис. 1.3). Учитывая, что норадренергические и серотонинергические системы контролируют одни и те же кортиколимбические структуры, отмеченная внутриклеточная конвергенция может объяснить сопоставимый терапевтический эффект ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина. Более того, эти исследования выявили повышение содержания белка CREB (cyclic AMP response element binding), который опосредует эффект активации норадренергических или серотонинергических рецепторов и влияние изменения содержания цАМФ на экспрессию клеточных генов. Соответственно, несмотря на десенситизацию бета-адренорецепторов при длительном введении антидепрессанта, — итоговый результат его применения заключается в стойком повышении внутриклеточной реакции на норадреналин и се-

ротонин. Наконец, активация CREB-пути при назначении антидепрессантов индуцирует экспрессию факторов роста, в частности BDNF (brain derived growth factor — фактор роста), оказывающего трофическое влияние на нейроны гиппокампа. С этими данными согласуются и результаты введения крысам BDNF. Введение этого вещества вызвало у подопытных животных те же изменения поведения, которые наблюдались и при введении антидепрессантов на лабораторной модели большой депрессии. Таким образом, антидепрессанты, по-видимому, могут вызывать как функциональные, так и структурные изменения в нейронах гиппокампа и коры головного мозга, усиливая экспрессию BDNF.

Этот пример адаптивных изменений, которые влечет за собой длительное применение антидепрессантов, представляет лишь один из многочисленных механизмов, опосредующих отсроченный эффект нейропсихотропных средств. Главный вывод, который можно извлечь из этого исследования, заключается в том, что терапевтический эффект часто связан с индуцированными лекарственными средствами изменениями в экспрессии генов. По мере того, как с помощью методов молекулярной генетики выявляются тонкие молекулярные дефекты, лежащие в основе неврологических и психиатрических заболеваний, открываются перспективы создания новых препаратов, способных направленно корректировать аномальную экспрессию генов.

Антидепрессанты увеличивают концентрацию в синапсе серотонина (5-НТ) и/или *норадреналина* (НА) путем торможения обратного захвата. Это ведет к быстрому снижению численности бета-адренорецепторов, серотониновых рецепторов, а также α_1 -адренорецепторов. Однако при длительном приеме этих препаратов происходит повышение уровня белка CREB, опосредующего влияние цАМФ и стимулирующего транскрипцию в клеточном ядре гена, который кодирует фактор роста, извлекаемый из мозга — BDNF (по Duman R. S., Henninger G. R., Nestler E. J. A molecular and cellular theory of depression. *Arch. Gen. Psychiatry*).

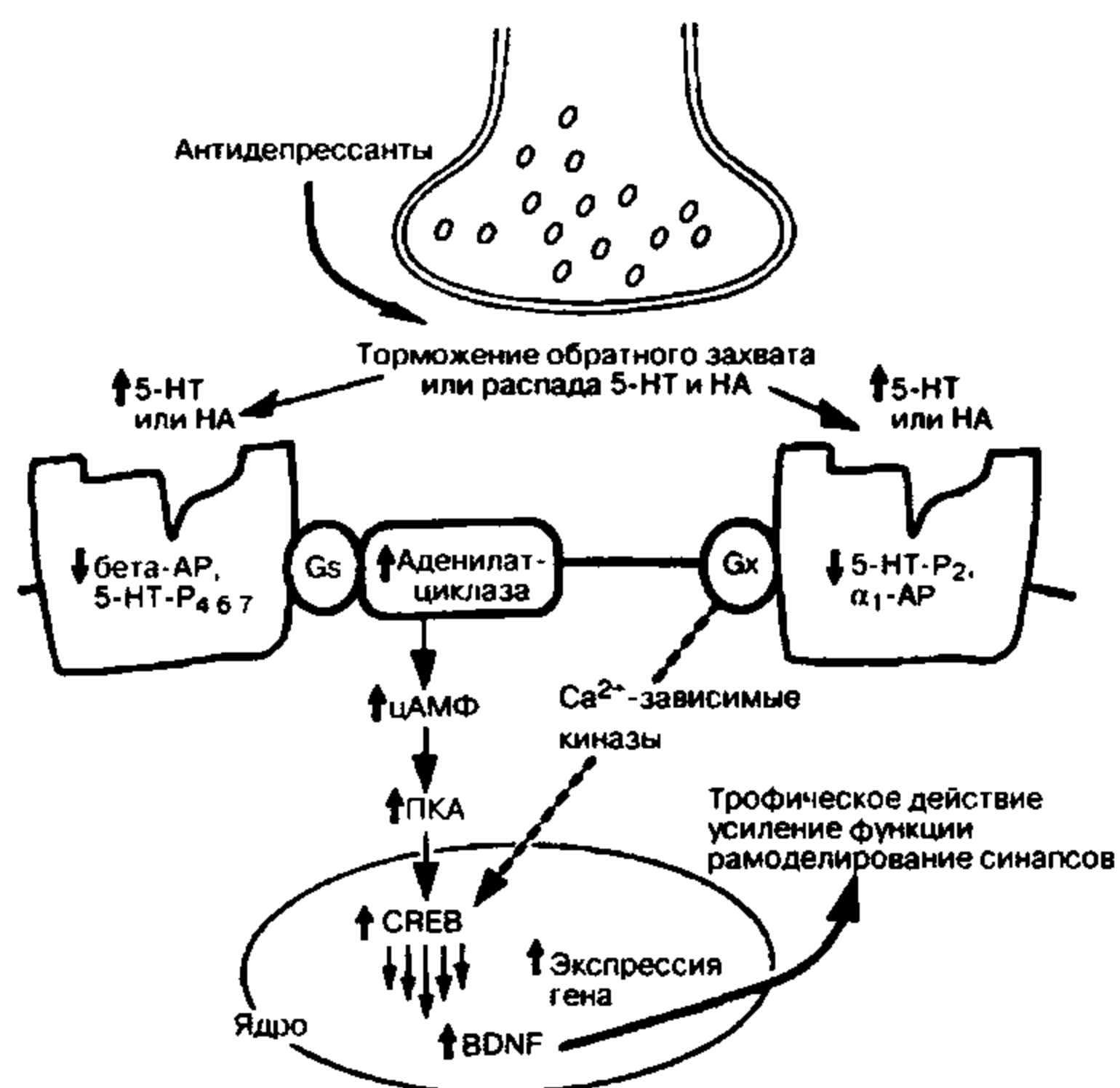


Рис. 1.3. Модель синаптической адаптации при длительном приеме антидепрессантов (5-НТ-Р — серотониновые рецепторы, PKA — протеинкиназа А, Gx — регуляторные белки G)

БИОДОСТУПНОСТЬ

Как и при применении других лекарственных средств, клинический эффект нейропсихотропных средств зависит от факторов, влияющих на их концентрацию

в месте действия. Основными из этих факторов являются показатели всасывания, распределения, метаболизма и экскреции. Эти параметры зависят от физико-химических свойств препарата, дозы, кровотока в месте всасывания и в ткани-мишени, моторики желудочно-кишечного тракта, активности биотрансформирующих ферментов, количества активных метаболитов, функции печени и почек. На них, в свою очередь, влияют пол, возраст, национальность, степень функциональной недостаточности, действие экзогенных веществ и других принимаемых больным лекарственных средств. Поскольку большинство неврологических и психических заболеваний имеют хронический характер, лекарственные средства приходится принимать в течение многих месяцев и лет, что требует от врача понимания того, как указанные факторы, меняющиеся во времени, влияют на терапевтическую реакцию.

В данном разделе рассмотрены некоторые общие принципы, имеющие отношение к этой проблеме, с особым акцентом на их значимость для лечения неврологических и психических заболеваний.

Всасывание и распределение

Поскольку большинство нейропсихофармакологических средств представляют собой слабые кислоты или основания, они могут находиться как в ионизированной, так и в неионизированной формах в зависимости от pK_a и pH окружающей среды. Так как неионизированная форма препарата более липофильна, она легче пересекает мембранные барьеры и проникает в клетки. Липофильность исключительно важна для препарата, используемого для лечения заболевания ЦНС. Проникновение растворенных веществ через стенку капилляров в головном мозге ограничено из-за плотных контактов между эндотелиальными клетками (гематоэнцефалический барьер). Таким образом, чтобы проникнуть в ЦНС, лекарство должно либо пассивно диффундировать из крови в ткани, либо поступать туда активно, с помощью специального переносчика. Примеры первого механизма многочисленны и включают нейрорептики (например, галоперидол или клозапин), антидепрессанты (например, имипрамин или флуоксетин), анксиолитики (например, диазепам и буспирон). Леводопа — пример препарата, который проникает в головной мозг с помощью активного транспорта. В этом случае препарат использует специальную транспортную систему, которая переносит ароматические аминокислоты из крови в ЦНС. В то время как скорость пассивной диффузии препарата зависит, прежде всего, от градиента концентраций по обе стороны мембраны, скорость накопления при активном процессе зависит от доступности переносчика. Например, пищевые аминокислоты, которые используют тот же переносчик, что и леводопа, могут конкурировать за его активные зоны и влиять на концентрацию лекарственного средства в головном мозге и, в конечном итоге, в окончаниях дофаминергических нейронов.

Благодаря липофильности препараты могут легко проникать в богато васкуляризованные органы и ткани, в том числе и в головной мозг. Жировые депо с их более бедным кровотоком медленнее накапливают эти средства, но концентрация препарата в них может достигать более высоких значений. Это важно помнить, так

как концентрация липофильного агента в головном мозге и других богато васкуляризированных тканях снижается гораздо быстрее, чем в жировых депо, которые могут служить резервуаром для лекарственного средства. Это, в частности, является причиной обнаружения следовых концентраций метаболитов нейролептиков в моче спустя недели после прекращения приема препарата. Этот феномен также способствует сохранению эффекта некоторых препаратов (например, снотворных) после того, как их прием через несколько недель лечения прекращен. Благодаря медленному очищению больные не испытывают психологической или физиологической абстиненции при отмене препарата в течение нескольких дней после приема последней дозы, так как препарат продолжает выделяться из жировых депо в количествах, достаточных для поддержания клинически адекватного уровня в крови.

Степень ионизации также влияет на распределение и задержку препарата в тканях. Например, из-за того, что 25% фенобарбитала, являющегося слабой кислотой, экскретируется в неизменном виде почками, его элиминация может усиливаться повышением рН (подщелачиванием) мочи. Наоборот, лекарственное средство будет медленнее покидать мозг, чем поступать в него, если в нейронах и глиальных клетках более значительная его часть будет находиться в ионизированной и, следовательно, менее липофильной форме, чем в крови.

Большинство лекарственных средств, используемых для лечения боли, психических и неврологических заболеваний, назначается внутрь. Это возможно благодаря тому, что они высоко липофильны и легко диффундируют через стенку кишечника в кровь и далее из крови в головной мозг. Прежде чем всосавшийся в желудочно-кишечном тракте препарат достигнет органов-мишеней, он пройдет через печень. Поскольку печень — основное место метаболизма, некоторые препараты ферментативно инактивируются прежде, чем окажутся в ЦНС (эффект «первого пассажа»). Этот быстрый метаболизм существенно уменьшает биодоступность препарата и в некоторых случаях делает невозможным прием препарата внутрь. Так, например, алкалоиды спорыньи (в частности — эрготамин, используемый для лечения мигрени) подвергаются интенсивному метаболизму после приема внутрь; в результате, после первого пассажа через печень сохраняется только небольшая часть принятой дозы. Аналогичный феномен характерен и для опиоидов — до 75% принятой дозы подвергается немедленной биотрансформации после всасывания из тонкого кишечника. А буторфанол — смешанный агонист-антагонист опиоидных рецепторов — полностью разрушается в печени, если его принимают внутрь. Метаболизма первого пассажа можно избежать с помощью интраназального введения препарата.

Причиной снижения скорости всасывания средств, легко растворимых в липидах, может быть прием пищи или действие самих препаратов. Например, многие трициклические вещества (в частности — некоторые антидепрессанты и нейролептики) обладают сильным холинолитическим действием и могут ослаблять моторику желудочно-кишечного тракта, замедляя тем самым собственное всасывание.

Препараты, действующие на ЦНС, вводят и иным путем — внутривенно, интратекально (эндолюмбально), внутримышечно или с помощью ингаляции. Внутривенно вводят антиконвульсанты (например, диазепам) для купирования эпилептического статуса. Эндолюмбально иногда вводят наркотические анальгетики или миорелаксанты (баклофен), чтобы получить более сильный эффект и свести к мини-

муму побочное действие. Галоперидола деканоат назначают внутримышечно — препарат образует депо в месте введения, и активное вещество медленно высвобождается в кровоток. При таком введении 1 инъекция препарата может обеспечить уменьшение симптомов в течение 4 недель, что позволяет избежать ежедневного приема препарата внутрь. С помощью ингаляции вводят, главным образом, быстро испаряющиеся и газообразные анестетики, однако этот путь широко используют наркоманы. В легких хорошо всасываются никотин, каннабиноиды, кокаин — при выкуривании соответственно табака, марихуаны или «крека». Для получения эйфорического эффекта прибегают также к вдыханию толуена, керосина, амилнитрата и закиси азота. Как уже указывалось, интраназальный путь используют при введении буторфанола — с тем, чтобы избежать его метаболизма в печени, но к этому пути введения прибегают и наркоманы, использующие кокаин.

После всасывания в кровь многие нейропсихотропные средства связываются с белками плазмы. Вещества с кислотными свойствами (например, барбитураты) связываются с альбумином, а щелочи — с кислым α_1 -гликопротеином. Хотя большинство липофильных средств обычно более интенсивно связывается с белками плазмы, это правило действует не всегда. Например, практически все барбитураты в той или иной степени связываются с альбумином, причем степень связывания прямо пропорциональна их липофильности, однако этосуксимид — липофильный антиконвульсант — практически не связывается с белками плазмы.

Связывание лекарственных средств с белками плазмы имеет важное значение по нескольким причинам. В связанном виде лекарство не может диффундировать в мозг, таким образом, ограничивается количество активного вещества, которое достигает места терапевтического действия. Более того, большинство лекарственных средств связываются с неспецифическими анионными или катионными участками белковых молекул, вытесняя из связи с белком другие вещества. Например, барбитураты и салицилаты, являющиеся слабыми кислотами, конкурируют за одни и те же места связывания на альбумине. Следовательно, у больного с артритом, принимающего высокие дозы салицилатов, будет более высокий уровень в крови как противовоспалительных веществ, так и барбитурата, назначенного, например, по поводу эпилептических припадков. Таким образом, хотя общий уровень препарата в крови может быть в пределах терапевтического диапазона, количество несвязанного вещества может быть существенно выше, что увеличивает не только терапевтический эффект, но и вероятность побочного действия.

Хотя измерение концентрации препарата в крови полезно для контроля лечения при некоторых заболеваниях ЦНС, особенно эпилепсии, при большинстве состояний ценность этого метода невелика. Попытки соотносить уровень в крови часто применяемых антидепрессантов и нейролептиков с клиническим эффектом дали неоднозначные результаты. Причины этого остаются неясными, но, возможно, эти результаты объясняются гетерогенностью самих заболеваний, а также тем, что терапевтическое действие в некоторых случаях оказывает не само вводимое вещество, а его активные метаболиты, и поэтому измерение концентрации первичного вещества не имеет значения. Тем не менее эти исследования дали определенные нормативы, которые могут быть полезны для прогноза эффективности избранного препарата при том или ином заболевании.

Хотя перечень факторов, которые влияют на всасывание, распределение и, следовательно, биодоступность препаратов довольно велик, они, как правило, остаются неизменными и легко предсказуемы, особенно если больной принимает только одно средство. При разработке новых лекарственных средств стремятся как можно дальше развести терапевтическую дозу и дозу, вызывающую побочные эффекты, то есть максимально расширить терапевтическое окно. Благодаря этому клиническая значимость колебаний концентрации препарата в крови снижается. Тем не менее учет факторов, влияющих на всасывание и распределение, имеет важное значение при смене препарата или изменении его дозы, а также при неожиданном отсутствии терапевтического эффекта или возникновении серьезных побочных эффектов.

Метаболизм и экскреция

После того как произошли всасывание и распределение препарата по организму, скорость и степень его метаболизма и экскреции становятся критическими факторами, определяющими его концентрацию в месте действия. Скорость метаболизма — особенно важный параметр, в первую очередь для липофильных средств. Поскольку липофильные вещества активно реабсорбируются в почках, их экскреция с мочой ограничена. В связи с этим, липофильное вещество, которое в процессе метаболизма не становится более полярным, теоретически имеет неопределенно длительный период полуэлиминации. Таким образом, большинство центрально-действующих средств, имеющих липофильную природу, должны метаболизироваться, прежде чем подвергнутся экскреции. Исключение из этого правила составляют литий, применяемый для лечения биполярного расстройства, и антиконвульсант габапентин. Оба препарата выделяются с мочой в неизменном виде.

Как правило, в процессе метаболизма (биотрансформации) образуются менее активные или неактивные метаболиты, но из этого правила существуют исключения. Так, многие метаболиты бензодиазепинов фармакологически активны и обеспечивают сохранение эффекта уже после того, как содержание исходного вещества в крови существенно снижается. Примидон — антиконвульсант, используемый для лечения парциальных и генерализованных тонико-клонических припадков, метаболизируется с образованием фенобарбитала и фенилэтилмалонамида. Оба этих вещества представляют собой эффективные антиконвульсанты. При деметилировании антидепрессантов имипрамина, амитриптилина и флуоксетина образуются соответственно дезипрамин, нортриптилин и норфлуоксетин, которые также оказывают антидепрессивный эффект. В некоторых случаях метаболит может быть даже более активен, чем исходное вещество — например, конъюгат морфина с глюкуроновой кислотой.

Метаболизм препаратов условно разделяют на процессы I и II фазы. В I фазе происходит изменение молекулы вещества с введением или раскрытием функциональных групп, как, например, это бывает при гидролизе эфирной или амидной группы, N- или O-деалкилировании, N- или O-окислении, ароматическом или алифатическом гидроксилировании либо дезаминировании. Эти реакции, как правило, катализируются семейством ферментов, обозначаемых как цитохром P450. Во II фазе происходит конъюгация — глюкуронизация, ацетилирование или сульфирование функциональных групп, которые стали доступными для ферментов в результате процессов первой

фазы. Некоторые препараты во время первой фазы подвергаются не одной, а нескольким трансформациям, а также реакциям конъюгации. Благодаря реакциям I и II фаз липофильное вещество превращается в поляризованные метаболиты, которые легко экскретируются с мочой.

Хотя ферменты, метаболизирующие лекарственные средства, обнаруживаются практически во всех тканях и органах, в наибольшей степени они сконцентрированы в печени, которая является основным органом, осуществляющим биотрансформацию. Как правило, ферменты I фазы локализованы в эндоплазматическом ретикулуме, а ферменты II фазы — в цитозоле. Когда говорят о важности процессов метаболизма в клинической реакции на лекарственные средства, имеют в виду, в первую очередь, цитохром P450-монооксигеназную систему, ферменты которой обеспечивают I фазу биотрансформации (Wrighton, Stevens, 1992; Parkinson, 1996).

В печени человека — около 12 семейств микросомальных ферментов, связанных с цитохромом P450. Номенклатура, принятая для этой группы, во всех случаях включает обозначение CYP, что указывает на принадлежность к цитохрому P450. Семейство определяется как группа ферментов, которая более чем на 40% отличается по аминокислотному составу от других групп. Как правило, члены подсемейств гомологичны не менее чем на 55%. После обозначения CYP следует цифра, которая указывает на ген семейства, буква обозначает — подсемейство, а другая цифра — особый ген, кодирующий данный фермент. Из четырех известных к настоящему времени семейств — CYP1, CYP2, CYP3, CYP4, — по-видимому, только первые три вовлечены в метаболизм лекарственных средств. Семейство CYP4, главным образом, осуществляет метаболизм эндогенных веществ, особенно кортикостероидов и жирных кислот. Из различных семейств и подсемейств микросомальных ферментов для метаболизма лекарственных средств наиболее важны CYP2D6, CYP3A и особенно CYP3A4: с помощью этих ферментов подвергаются биотрансформации более 50% лекарственных средств. Более того, CYP3A4 индуцируется различными средствами, действующими на ЦНС (в том числе фенobarбиталом, фенитоином и карбамазепином), и ингибируется антибиотиками-макролидами и имидазольными противогрибковыми средствами (табл. 1.3). Индукция фермента увеличивает количество фермента, повышает скорость метаболизма, в то время как ингибирование фермента снижает скорость и степень биотрансформации. Оба этих эффекта особенно важны в приложении к лекарственным средствам, применяемым для лечения боли, неврологических и психических заболеваний.

На активность ферментов, связанных с цитохромом P450, и, следовательно, на скорость биотрансформации препаратов, их уровень в крови, концентрации препарата в месте его действия и, в конечном итоге, на клинический эффект могут оказывать влияние различные факторы. К их числу относятся экзогенные вещества, в том числе лекарственные препараты, заболевания, возраст, пол, этническая принадлежность. Так, карбамазепин индуцирует ферменты цитохрома P450, осуществляющие метаболизм этого препарата, и таким образом усиливает собственную биотрансформацию, а также метаболизм других препаратов, осуществляемый этими же ферментами (табл. 1.3). Примером этого феномена может служить взаимодействие между кортикостероидами и антиконвульсантами — обе группы препаратов метаболизируются CYP3A4. Например, если больному с опухолью мозга в качестве антиконвульсанта будет назначен фенитоин, а для уменьшения отека мозга — кортикостероид, то фенитоин будет индуцировать активность CYP3A4. В результате скорость метаболизма кортикостерои-

да и антиконвульсанта возрастут, снизятся их концентрация в крови и клинический эффект. В этой ситуации необходима коррекция дозы обоих препаратов, желательно под контролем их концентрации в крови — с тем чтобы добиться максимального эффекта при минимальном побочном действии.

Метаболизм большинства психотропных средств, в том числе нейролептиков, антидепрессантов, транквилизаторов, усиливается индукцией ферментов, связанных с цитохромом Р450. Хотя многие из этих препаратов сами по себе не индуцируют активность ферментов, их комбинация с одним из индукторов может драматически изменять скорость метаболизма и, следовательно, клиническую активность препарата. Например, барбитураты усиливают метаболизм хлорпромазина, а рифампин (противотуберкулезный препарат) ускоряет биотрансформацию диазепама и других лекарственных средств, что делает необходимым повышение дозы бензодиазепина для поддержания терапевтического эффекта (таблица 1.3).

Некоторые препараты ингибируют ферменты цитохрома Р450, повышая собственную биодоступность и концентрацию в крови других средств, которые подвергаются биотрансформации данным ферментом. В результате препарат, назначенный в средней терапевтической дозе, может вызвать побочные эффекты и интоксикацию, которые обычно наблюдаются лишь при применении гораздо более высоких доз этого средства. Например, циметидин (антагонист гистаминовых рецепторов II типа, используемый для лечения язвы желудка) и кетоконазол (про-

Таблица 1.3. Индукторы, ингибиторы и субстраты ферментов, связанных с цитохромом Р450 и ответственных за биотрансформацию нейропсихотропных препаратов*

Ферменты	Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
CYP1A2	Кофеин, имипрамин	Альфа-нафтофлавон	Курение
CYP2A6	Никотин, вальпроевая кислота	Транилципромин	Барбитураты
CYP2C8	Карбамазепин	Кверцетин	—
CYP2C9	Фенитоин, тетрагидроканнабинол, вальпроевая кислота	Сульфинпиразон	Рифампин
CYP2C19	Циталопрам, диазепам, дифенилгидантоин, гексобарбитал, имипрамин, мефенитоин, мефобарбитал	Транилципромин	Рифампин
CYP2D6	Амитриптилин, циталопрам, клозалин, кодеин, депренил, дезипрамин, декстрометорфан, флуоксетин, флуфеназин, галоперидол, имипрамин, миансерин, нортриптилин, пароксетин, тиоридазин, трифлуперидол	Флуоксетин, трифлуперидол	—
CYP2E1	Кофеин, энфлуран, изофлуран	Дисульфирам	Этанол
CYP3A4	Карбамазепин, диазепам, имипрамин, мидазолам, тетрадроканнабинол, триазолам	Кетоконазол	Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампин, сульфинпиразон

* Лекарственные препараты и химические вещества, указанные в таблице, представляют собой примеры субстратов, индукторов и ингибиторов для различных ферментов, связанных с цитохромом Р450. Так как этот перечень не исчерпывающий, он не должен использоваться в клинических целях. Информация производителя лекарственного средства должна учитываться при оценке способности препарата взаимодействовать с любым избранным агентом.

Отсутствие примера означает, что вещество, относящееся к данной категории, не идентифицировано.

тивогрибковый препарат) тормозят окисление лекарственных средств, которое катализируется ферментами цитохрома P450 и является важным путем биотрансформации некоторых действующих на ЦНС препаратов, в частности нейролептиков. Например, тиоридазин, принимаемый больным с психотическим расстройством в течение многих лет, может неожиданно оказать побочное действие после назначения кетоконазола для лечения грибковой инфекции.

С угнетением активности ферментов цитохрома P450 связано торможение метаболизма карбамазепина под влиянием эритромицина, а также торможение метаболизма нейролептиков под влиянием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, например, флуоксетина (см. табл. 1.3) (Harvey, Preskorn, 1996). В этих случаях концентрация в крови карбамазепина и нейролептиков может повышаться, если их доза или доза препаратов, ингибирующих ферменты цитохрома P450, не будет скорректирована.

В настоящее время твердо установлено существование генетического полиморфизма — наличия нескольких вариантов одного гена, что может оказывать значительное влияние на биотрансформацию определенных препаратов. Например, доза трициклических антидепрессантов или СИОЗС может потребовать коррекции у больных с недостаточной активностью CYP2D6, так как оба класса препаратов метаболизируются этим ферментом и последняя группа, кроме того, дополнительно тормозит его активность (см. табл. 1.3). В настоящее время предпринимаются попытки выявить лиц с более или менее интенсивным метаболизмом лекарственных средств (по сравнению с общей популяцией). Для этого применяют тесты, позволяющие оценить способность метаболизировать определенные вещества и тем самым установить фенотип и спрогнозировать скорость метаболизма лекарственных средств различных групп.

На метаболизм лекарственных препаратов оказывают влияние возраст, наличие заболеваний, пол (Klotz et al., 1975). Например, нарушение функции печени может резко изменять концентрацию в крови и клинический эффект бензодиазепинов и опиоидов. В этих случаях поражение печени приводит к снижению метаболизма этих препаратов, что повышает концентрацию в крови активных веществ и вероятность побочного действия. С возрастом происходит замедление биотрансформации лекарственных средств, в частности из-за снижения печеночного кровотока и активности ферментов цитохрома P450. Это объясняет, почему пожилые лица более чувствительны к эффекту транквилизаторов и снотворных, которые в большинстве своем метаболизируются в той или иной степени ферментами цитохрома P450. Кроме того, на метаболизм некоторых лекарственных средств влияют пол и принадлежность к той или иной этнической группе, что также следует учитывать при определении дозы препарата.

Поскольку концентрация препаратов в крови зависит от скорости метаболизма, ее изменения могут возникать даже в отсутствие индукции или торможения ферментов, если скорость ферментативного процесса, обеспечивающего биотрансформацию, лимитирована. Примером может служить метаболизм антиконвульсанта фенитоина. При низких значениях концентрации препарата крови биотрансформации и элиминации в единицу времени подвергается определенная постоянная доля препарата (кинетика первого порядка). Но если концентрация препарата превысит некое пороговое значение, то происходит насыщение метаболического процесса, в результате, даже при дальнейшем увеличении дозы, метаболизируется и экскретируется не постоянная доля, а определенное количество препарата (кинетика нулевого порядка). Это вызывает значительное увеличение концентрации препарата в крови, диспропорциональное увеличению его дозы, что ведет к повышению риска побочных эффектов и интоксикации. Поскольку переход от кинетики первого порядка

к кинетике нулевого порядка может происходить незаметно, распознать причину внезапного повышения чувствительности к препарату бывает нелегко.

Подавляющее большинство средств, влияющих на ЦНС, элиминируются почками. Поэтому любое заболевание, снижающее почечный кровоток или почечную фильтрацию, замедляет выведение препарата. Поскольку большинство средств, действующих на ЦНС, метаболизируются с образованием неактивных продуктов, замедление экскреции этих метаболитов может не иметь сколько-нибудь серьезных клинических последствий. Но если почки выводят значительное количество препарата в неизмененном виде (как, например, в случае фенобарбитала или габапентина) либо активные метаболиты (например, образующиеся при биотрансформации бензодиазепинов и антидепрессантов), то при нарушении их функции возможно значительное повышение содержания в крови активного вещества.

Побочные эффекты и токсичность

Наиболее частые побочные эффекты, связанные с нейрорепсихотропными средствами, имеют дозозависимый характер и являются естественным продолжением их фармакологических свойств. Как правило, препараты старших поколений имеют более широкий спектр побочных эффектов, чем недавно появившиеся средства, поскольку их терапевтический эффект зачастую обнаруживался эмпирически, и поэтому они обладали целым рядом других фармакологических свойств, не имеющих отношения к области их основного применения. Поскольку большинство новых средств создавалось с целью воздействия на определенные мишени — специфические рецепторы или ферменты, их действие более селективно и, следовательно, спектр побочных эффектов ограничен. Примером такой тенденции могут служить антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (такие как флуоксетин и сертралин): они имеют более благоприятный профиль побочных эффектов, чем трициклические препараты, такие как имипрамин и амитриптилин. Другим примером может служить нейрорептик нового поколения оланзапин, который был специально разработан с целью минимизировать неврологические побочные эффекты, которые нередко возникали при применении более традиционных препаратов, таких как хлорпромазин или галоперидол. Тем не менее не существует лекарственных средств, которые бы избирательно действовали на органы-мишени и были полностью лишены какого бы то ни было побочного эффекта. Скорее, цель создания нового лекарственного средства должна заключаться в расширении терапевтического окна — диапазона между максимально эффективной дозой и дозой, вызывающей нежелательные эффекты. За счет этого возможно снижение частоты побочных эффектов и проявлений интоксикации, которые в лучшем случае бывают причиной отказа от лечения, а в худшем случае — вызывают состояния, угрожающие жизни.

Трициклическая структура некоторых антидепрессантов (например, имипрамина и амитриптилина) и нейрорептиков (например, хлорпромазина и тиотиксена) может служить примером того, как химическое строение (фармакофор) предопределяет целый ряд фармакологических эффектов препарата, которые не имеют отношения к желаемому терапевтическому действию.

Данный фармакофор включает фрагменты, являющиеся блокаторами мускариновых ацетилхолиновых, дофаминовых, серотониновых, гистаминовых рецепторов, альфа-адренорецепторов и сигма-рецепторов в головном мозге и периферических тканях. В некоторых случаях (как, например, у трициклических антидепрессантов) эти фрагменты являются также ингибиторами обратного захвата катехоламинов в нервных окончаниях. Это объясняет частые побочные эффекты при приеме данных препаратов. Такие побочные эффекты, как сухость во рту, нарушение аккомодации, запоры, задержка мочи, связаны с холинолитическим действием. Ортостатическая гипотензия, вероятно, объясняется блокадой альфа-адренорецепторов, а седативный эффект — блокадой гистаминовых рецепторов.

Хотя многие фармакологические эффекты и побочные действия являются общими для всех препаратов с трициклической структурой, существуют различия между отдельными препаратами, которые позволяют их использовать с различной целью. Уже упоминалось, что трициклические препараты, которые эффективно тормозят обратный захват катехоламинов, наиболее полезны в качестве антидепрессантов, в то время как трициклические нейролептики меньше влияют на обратный захват катехоламинов, но в большей степени, чем антидепрессанты, блокируют дофаминовые рецепторы. Последнее из указанных свойств, по-видимому, объясняет антипсихотическую активность препаратов, однако блокада дофаминовых рецепторов ответственна и за возникновение неврологических побочных эффектов при приеме этого класса препаратов. Именно неврологические побочные эффекты, возникающие при приеме типичных нейролептиков (и, прежде всего, поздняя дискинезия), служат основным ограничителем использования данных средств. Эти побочные эффекты — результат блокады дофаминовых рецепторов в скорлупе и хвостатом ядре — то есть в тех зонах мозга, которые, вероятно, не имеют отношения к развитию заболевания, по поводу которого назначают нейролептики (например, шизофрении), поскольку этот эффект наблюдается не у всех больных с положительной реакцией на лечение. Неврологические синдромы, связанные с приемом типичных трициклических и гетероциклических нейролептиков (последние представлены галоперидолом, молиндоном, пимозидом), включают острую дистонию, акатизию, паркинсонизм, злокачественный нейролептический синдром и позднюю дискинезию (Tarsy, Baldessarini, 1986). Следует отметить, что частота этих побочных эффектов, а также токсических проявлений зависит от препарата, пути его введения, индивидуальных особенностей организма. В частности, пожилые больные предрасположены к развитию поздней дискинезии, причем у них она особенно часто имеет необратимый характер.

На протяжении десятилетий предполагали, что неврологические побочные эффекты — неотъемлемое свойство нейролептиков, поскольку их антипсихотическое действие связано с блокадой дофаминовых рецепторов, но появление клозапина изменило эти представления (Baldessarini, Frakenburg, 1991). Оказалось, что клозапин оказывает мощное антипсихотическое действие, но при этом не вызывает экстрапирамидные побочные эффекты, свойственные типичным нейролептикам. Хотя клозапин способен блокировать дофаминовые рецепторы, но слабее, чем типичные нейролептики. Кроме того, клозапин эффективнее блокирует другие рецепторы в мозге. К сожалению, применение клозапина ограничивает его побочный эффект, не связанный с механизмом терапевтического действия, — агранулоцитоз, способный привести к летальному исходу.

Попытки усовершенствовать фармакологические свойства клозапина привели к появлению нового антипсихотического средства — оланзапина. Хотя оланзапин блокирует дофаминовые D₂-рецепторы подобно типичным нейролептикам, но одновременная блокада серотониновых 5-HT₂-рецепторов снижает риск экстрапирамидных побочных эффектов. В отличие от клозапина, оланзапин не вызывает потенциального летального угнетения кроветворения. Этот пример иллюстрирует полезность разработки более безопасных лекарственных средств путем повышения избирательности действия препарата на выбранные мишени и устранения его способности взаимодействовать с другими мишенями, имеющими отношение к побочному действию препарата.

Этот принцип можно проиллюстрировать и на примере антидепрессантов. СИОЗС (в том числе флуоксетин, сертралин и пароксетин) создавались как средства, которые бы, подобно трициклическим антидепрессантам, эффективно блокировали обратный захват серотонина, но, в отличие от них, были бы лишены способности блокировать ацетилхолиновые, гистаминовые и альфа-адренорецепторы (Kasper et al., 1994). Более того, поскольку фармакофор СИОЗС не имеет трициклической структуры, блокирующей сердечную проводимость, СИОЗС лишены кардиотоксического эффекта, свойственного трициклическим антидепрессантам. Именно кардиотоксический эффект трициклических антидепрессантов — основная причина высокой летальности при передозировке этих препаратов. Это создает серьезный риск для больного депрессией, имеющего суицидальные намерения. Клинический успех СИОЗС доказал эффективность указанной стратегии. Побочные эффекты СИОЗС (например, тошнота и рвота) вызваны активацией серотонинергических систем в различных областях ЦНС.

Лекарственные средства, усиливающие активность ГАМКергических систем (например, бензодиазепины), могут служить еще одним примером реализации того же принципа. Так, наиболее частые побочные эффекты при применении бензодиазепинов (к примеру, диазепама) — атаксия, удлинение времени реакции, спутанность сознания, нарушение двигательных и психических функций — являются следствием способности этих препаратов угнетать ЦНС. Открытие, что бензодиазепины взаимодействуют с определенным участком ГАМК-рецептора и что существуют несколько различных форм ГАМК-рецепторов, позволило разработать более безопасные и избирательно действующие анксиолитики и гипнотики с более ограниченным или, по меньшей мере, иным спектром побочных действий (Enna, 1993). Этот путь привел к разработке золпидема — снотворного, химическая структура которого отлична от бензодиазепинов, но который действует на бензодиазепиновый рецептор в определенных подгруппах ГАМК-рецепторов головного мозга. В отличие от бензодиазепиновых снотворных (например, флуразепама), золпидем не оказывает существенного неблагоприятного влияния на структуру сна. А толерантность к его снотворному эффекту развивается крайне медленно или не развивается вообще. Золпидем реже, чем бензодиазепины, вызывает и такие побочные эффекты, как дневная сонливость и головокружение (Hoehns, Peggy, 1993).

Учитывая многообразие опиоидных рецепторов в различных областях организма, не вызывает удивления тот факт, что опиоиды имеют целый ряд побочных эффектов. Но некоторые из них могут рассматриваться как побочные эффекты только в том случае, когда эти препараты используют в качестве анальгетиков, а то же самое действие может быть желательным в другой клинической ситуации (например, способность вызывать запор — при диарее). Наиболее частые побочные эффекты опиоидных анальгетиков — угнетение дыхания, тошнота, рвота, дисфория, спутанность сознания, запоры, задержка мочи, артериальная гипотензия. Каждый из этих феноменов можно связать с активацией одного или нескольких подтипов опиоидных рецепторов, это позволяет предположить, что могут быть разработаны более селективные опиоиды, которые будут оказывать анальгетический эффект без влияния на другие системы (Clark et al., 1989).

Другие средства, влияющие на ЦНС, проявляют дозозависимые побочные эффекты, связанные с их основным механизмом действия. Примером могут служить леводопа, бромокриптин и перголид — соответственно непрямым и два прямых агониста дофаминовых рецепторов, используемые для лечения болезни Паркинсона. При приеме этих средств могут возникать тошнота и рвота, вызванные прямой стимуляцией дофаминовых рецепторов в хеморецепторной триггерной зоне мозга («рвотном центре»). К частым побочным эффектам этих противопаркинсонических средств относятся также галлюцинации и спутанность сознания, которые, вероятно, обусловлены способностью этих препаратов стимулировать дофаминовые рецепторы в коре больших полушарий.

Эрготамин — неселективный агонист катехоламиновых рецепторов, используемый для лечения мигрени, вызывает онемение и парестезии в пальцах, объясняющиеся его сосудосуживающим действием. Этого побочного эффекта лишен суматриптан, который был специально

разработан для лечения приступов мигрени. Являясь селективным агонистом определенных подтипов серотониновых рецепторов, суматриптан не вызывает весь широкий спектр побочных эффектов, свойственный фармакологически менее избирательно действующим алкалоидам спорыньи. В целом, побочные эффекты суматриптана минимальны и включают чувство прилива крови, парестезии, тяжесть в голове. Однако опасения вызывает его способность вызывать спазм коронарных артерий, что ограничивает его применение у больных с ишемической болезнью сердца. Тем не менее разработка суматриптана может служить примером того, как рациональный подход к созданию препарата основывается на понимании нейробиологических механизмов, лежащих в основе заболевания, и приводит к созданию более безопасных лекарственных средств.

Не все побочные эффекты средств, действующих на ЦНС, связаны с их известным фармакологическим действием, что затрудняет целенаправленную разработку новых препаратов, лишенных этих побочных эффектов. Примером могут служить угнетение кроветворения под действием некоторых антиконвульсантов или менее опасные эффекты, такие как гирсутизм и гиперплазия десен при приеме фенитоина. Более того, некоторые средства, действующие на ЦНС (например, карбамазепин), вызывают аллергические проявления — эксфолиативный дерматит и эозинофилию, которые невозможно спрогнозировать и которые могут угрожать жизни. Ввиду отсутствия информации о молекулярных механизмах этих осложнений, их трудно устранить при целенаправленном создании нового лекарственного препарата. Поскольку некоторые из этих эффектов имеют дозозависимый характер, возможно, механизмы их возникновения со временем будут открыты.

Мы не стремились дать полный обзор побочных и токсических эффектов, связанных с применением всех средств, которые описываются в данной книге. Скорее, эти примеры приведены с иллюстративными целями. Более детальную информацию о нежелательных эффектах этих и других лекарственных средств, используемых для лечения болевых синдромов, неврологических и психических заболеваний, можно найти в соответствующих главах.

ЛИТЕРАТУРА

- Axelrod J. Metabolism of epinephrine and other sympathemimetic amines. *Physiol. Rev.* 1959; 39: 751–776.
- Baldessarini R.J., Frankenburg F.R. Clozapine a novel antipsychotic agent. *TV Engl. J. Med.* 1991; 324: 746–754.
- Berretini W., Ferraro T.N., Goldin L.R., et al. Chromosome 18 DNA markers and manic-depressive illness: evidence for a susceptibility. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994; 91: 5918–5921.
- Bliss TVP, Collinridge GL: A synaptic model of memory: long term potentiation in the hippocampus. *Nature.* 1993; 361: 31–36.
- Brodie Â.Â., Olin J., Kuntzman F.G., Shore P.A. Possible interrelationship between release of brain norepinephrine and serotonin by reserpine. *Ann NY Acad Sci* 1957;125:1293–1294.
- Cade J.F. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J. Aust.* 1949; 2: 349–352.
- Carlsson A., Lindqvist M. Effect of chlorpromazine and haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1963; 20: 140–144.
- Choi D.W., Rothman S.M. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death. *Annu Rev. Neurosci.* 1990; 13: 171–182.

- Clark J.A., Liu L., Price M., et al. Kappa opiate receptor multiplicity: evidence for two U50,488-sensitive kappa 1 subtypes and a novel kappa 3 subtype. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989; 251: 461–468.
- Cooper J.R., Bloom F.E., Roth R.H. *The Biochemical Basis of Neuro-pharmacology*, 6th ed. New York: Oxford University Press, 1991.
- Coyle J.T. Aminergic projections from the reticular core, in press
- Asbury A., McKhann G., McDonald W. (eds) *Diseases of the Nervous System*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1986, pp. 880–889.
- Creese I., Burt D.R., Snyder S.H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*. 1976; 192: 481–483.
- Creese I., Burt D.R., Snyder S.H. Biochemical actions of neuroleptic drugs: focus on the dopamine receptor, in Iversen L.L., Iversen S.D., Snyder S.H. (eds) *Handbook of Psychopharmacology*, vol. 10. New York: Plenum Press, 1978, pp. 37–89.
- Delay J., Deniker P., Harl J.M. Utilisation en therapeutique psychiatrique d'une phenothiazine d'action centrale elective. *Annis Med Psychol* 1952; 110: 112–117.
- Deng H., Henati A., Tainer J., et al.: Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu_2Zn superoxide dismutase. *Science*. 1993; 261: 1047–1051.
- Duman R.S., Henninger G.R., Nestler E.J. A molecular and cellular theory of depression. *Arch. Gen. Psychia try*. 1997; 54: 579–606.
- Eisenberg L. Treating depression and anxiety in primary care. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1080–1084.
- Eisenhandler J., Drucker E. Opiate dependency among subscribers of a New York area private insurance plan. *J.A.M.A.* 1993; 269: 2890–2891.
- Enna S.J. GABA-A subunits in the mediation of selective drugaction. *Curr. Opin. Neural. Neurosurg.* 1993; 6: 597–601.
- Erasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression following myocardial infarction. *J.A.M.A.* 1993; 270: 1819–1825.
- Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., et al. (eds) *Goodman and Oilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
- Harvey A.T. and Preskorn S.H. Cytochrome P450 enzymes: interpretation of their interactions with selective serotonin reuptake inhibitors. Part I. *J. Clin. Psychopharm.* 1996; 16: 273–285.
- Hoehns J.D., Perry D.J. Zolpidem: a nonbenzodiazepine hypnotic for treatment of insomnia. *Clin. Pharmacol.* 1993; 12: 814–828.
- Hokfelt T. Neuropeptides in perspective: the last ten years. *Neuron*. 1991; 7: 867–879.
- Holsboer F. Transgenic mouse models: new tools for psychiatric research. *Neuroscientist*. 1997; 3: 328–336.
- Hornykiewicz O. Parkinson's disease: from brain homogenates to treatment. *Fed. Proc.* 1973; 32: 183–190.
- Hyman S.E., Nestler E.J. *The Molecular Foundations of Psychiatry*, Washington, DC: American Psychiatric Press, 1993.
- Kasper S., Hoflich G., Scholl H-P, Moller H-J. Safety and antidepressant efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 1994; 9: 1–12.
- Kline N.S. Use of *Rauwolfia serpentina* Benth in neuropsychiatric conditions. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1954; 49: 107–132.
- Klotz U., Avant G.R., Hoyumpa A., Schenker S., Wilkinson G.R. The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *J. Clin. Invest.* 1975; 55: 347–359.
- Kuhn R. The treatment of depressive states with G22355 (imipramine hydrochloride). *Am. J. Psychiatry*. 1958; 115: 459–464.
- Levitan E.S., Schofield P.R., Burt D.R. et al. Structural and functional basis for GABA-A receptor heterogeneity. *Nature*. 1988; 335: 76–79.
- MacDonald M.E., Gusella J. Huntington's Disease: translating a CAG repeat into a pathogenic mechanism. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1996; 6: 638–643.

- McLellan A.T., Arndt E., Metzger D.S., Woody G., O'Brien C.P. The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *J.A.M.A.* 1993; 269: 1953–1959.
- Olney J.W. Brain lesions, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science*. 1969; 164: 719–721.
- Olney J.W., Farber N.B. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1995; 52: 998–1007.
- Pacholczyk T., Blakely R.D., Amara S.G. Expression cloning of a cocaine-and-antidepressant-sensitive human noradrenaline transporter. *Nature*. 1991; 350: 350–354.
- Parkinson A. Biotransformation of xenobiotics, in Klaassen N. (ed). *Casarett & Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 113–186.
- Sandbrink R., Hartman T., Masters C., Beyreuther K. Genes contributing to Alzheimer's Disease. *Mol. Psychiatry*. 1996; 1: 27–40.
- Simonian N., Coyle J.T. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1996; 36: 83–106.
- Schoepp D., Conn D.J. Metabotropic glutamate receptors in brain function and pathology. *Trends. Pharmacol. Sci.* 1993; 14: 13–17.
- Seeborg P.H. The molecular biology of mammalian glutamate receptor channels. *Trends. Neurosci.* 1993; 16: 359–366.
- Simon M.I., Strathmann M.P., Gautam N. Diversity of G proteins in signal transduction. *Science*. 1991; 252: 802–808.
- Spitzer R.L., Kroenke K., Linzer M., et al. Health-related quality of life in primary care patients with mental disorders. *J.A.M.A.* 1995; 274: 1511–1517.
- Strum R., Wells K.B. How can care of depression become more cost effective? *J.A.M.A.* 1995; 273: 51–58.
- Tallman J.F., Dahl S.G. New drug design in psychopharmacology. The impact of molecular biology, in Bloom F.E., Kupfer D.J. (eds). *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press, 1994, pp. 1861–1874.
- Tarsy D., Baldessarini R.J. Movement disorders induced by psycho-therapeutic agents. Clinical features, pathophysiology, and management, in Shah N.S., Donald A.G. (eds). *Movement Disorders*. New York: Plenum Press, 1986, pp. 365–389.
- Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*. 1995; 270: 593–598.
- Wrighton S.A., Stevens J.C. The human hepatic cytochromes P450 involved in drug metabolism. *Crit. Rev. Toxicol.* 1992; 22: 1–21.
- Yamamura H.I., Enna S.J., Kuhar M.J. (eds). *Neurotransmitter Receptor Binding*, 2nd ed. New York: Raven Press, 1985.
- Zbinden G., Randall L.O. Pharmacology of benzodiazepines: laboratory and clinical correlations. *Adv. Pharmacol.* 1967; 5: 213–291.

ГЛАВА 2

ШИЗОФРЕНИЯ

У. Т. Карпенгер, Р.Р. Конли, Р.В. Баханан

В главе дано общее описание клинической картины, патогенеза и лечения шизофрении. При обсуждении дифференциальной диагностики акцент сделан на тех аспектах заболевания, которые влияют на тактику лечения. Помимо общих сведений о заболевании, представлена информация об антипсихотических препаратах, фармакотерапии острого психоза, поддерживающей терапии, причинах и методах преодоления резистентности к лечению и некоторые другие специальные вопросы лечения.

Шизофрения — одна из значительных проблем для здравоохранения во всем мире. В течение жизни шизофрения развивается примерно у 0,85% людей. В детстве заболевание зачастую проявляется ослаблением мотивации и эмоциональных реакций. В последующем нарушается чувство реальности, а восприятие и мышление существенно отклоняются от существующих в данной культуре норм, что обычно проявляется бредом и слуховыми галлюцинациями. Часто встречаются также зрительные и соматические галлюцинации, дезорганизация мышления и поведения. Психоз, связанный с нарушением чувства реальности, обычно проявляется у мужчин в возрасте 17–30 лет, а у женщин — 20–40 лет. Течение и исход психотических нарушений весьма вариабельны. У части больных (около 15–25%) первый психотический эпизод завершается полной ремиссией, и в последующие 5 лет психотические расстройства отсутствуют (однако при последующем наблюдении доля этих больных уменьшается). У других больных (примерно 5–10%) выраженные психотические расстройства сохраняются без ремиссий в течение многих лет. У большинства же больных после первого психотического эпизода наступает частичная ремиссия, а в последующем периодически наблюдаются обострения психотической симптоматики.

В целом, в то время как тяжесть психотических нарушений через 5–10 лет после первого эпизода достигает плато, эмоционально-волевое оскудение продолжается в течение более длительного периода. Прогрессирование заболевания часто бывает следствием нарастания первичных расстройств, связанных с шизофренией. К ним относятся аутизм, утрата работоспособности, способности к обучению, заниженная оценка себя и окружающих. В результате больные остаются в одиночестве, не могут найти работу, подвержены стрессам, которые могут спровоцировать обострение симптоматики и усиление их функционального дефекта. Кроме того, сам диагноз шизофрении по-прежнему порождает среди окружающих негативную реакцию, что в еще большей степени ограничивает возможности больного. Хотя с возрастом наблюдается тенденция к ослаблению симптоматики и часто улучшению функциональ-

ного статуса, она не может компенсировать потерянные для больного годы жизни и упущенные им возможности.

Первоначальная концепция шизофрении как рано начинающегося и неуклонно прогрессирующего в течение все жизни нейродегенеративного заболевания (*dementia praecox*) в настоящее время отвергнута. Современные гипотезы рассматривают шизофрению как нейроонтогенетическое (*neurodevelopmental*) заболевание, связанное с нарушением развития нервной системы и прогрессирующее только в первые годы, но не на протяжении всей жизни, что лучше согласуется с клиническими наблюдениями. Дизонтогенетическая теория шизофрении позволяет понять роль установленных этиологических факторов. Такие факторы риска шизофрении, как рождение в зимний период, положительный семейный анамнез, осложненное течение беременности и родов, могут нарушать развитие мозга, рано формируя предрасположенность к заболеванию. Наблюдения за детьми с наследственной предрасположенностью, например, рожденных матерями, страдающими шизофренией, выявили связь между наличием двигательных, когнитивных и аффективных нарушений и последующим развитием психоза. Дискутируется вопрос о том, является ли психоз итогом прогрессирования заболевания в детском и подростковом возрасте или возникает в результате того, что предрасположенность, возникшая в ранние годы, но остававшаяся стабильной, проявляется в период взросления, в условиях повышенной психологической нагрузки. Эти теории не исключают друг друга, так как обе предполагают раннее появление легких симптомов и последующее развитие развернутого психоза. Следует заметить, что после того, как болезнь достигла психотического уровня, ни методы нейровизуализации, ни нейропсихологическое исследование, ни клиническое наблюдение, ни, наконец, патоморфологические данные не свидетельствуют о дальнейшем прогрессировании заболевания.

У большинства больных в течение всей жизни сохраняются негативные проявления шизофрении, и нарастающая социальная дезадаптация может быть следствием взаимоотношений между больным индивидуумом и обществом. Это можно объяснить на весьма элементарном уровне, например, если рассмотреть проблему занятости. После психотического эпизода больному трудно вернуться к прежней жизни и прежнему роду занятий. Даже в отсутствие каких-либо симптомов работодатели, сослуживцы, друзья и родственники не считают его дееспособным человеком. Уровень безработицы среди больных шизофренией достигает 80%, хотя немалая их часть сохраняет работоспособность. Значимость этого фактора хорошо показана в исследованиях социоцентричных культур в развивающихся странах, где больные шизофренией могут сохранять свой социальный и профессиональный статус в значительно менее стрессогенной среде. В этих странах заболевание протекает более доброкачественно. Подробное обсуждение вопросов этиологии и нейробиологических основ шизофрении сделано Carpenter и Buchanan (1994), Waddington (1994).

Шизофрению принято рассматривать как отдельную нозологическую единицу. На самом же деле это, скорее, клинический синдром, который может иметь различную этиологию. Концепция шизофрении как единого заболевания появилась в начале XX века, когда Эмиль Крепелин предположил, что паранойя, гебефрения и кататония — не отдельные болезни, а проявления *dementia praecox* (Kraepelin, 1919). Он также провел четкое различие между данной формой психического заболевания

и маниакально-депрессивным психозом. Это стало возможным после установления связи значительного числа случаев психических заболеваний с сифилисом, что позволило отграничить их от остальной группы больных с психическими нарушениями. Открытие этиологии, способов лечения и профилактики нейросифилиса стало одной из главных побед медицинской науки и дало надежду на то, что будут найдены причины основных психических расстройств.

Эйген Блейлер (1950) предложил новый термин «шизофрения» вместо применявшегося ранее «*dementia praecox*», аргументировав это тем, что фундаментальным психопатологическим феноменом, свойственным данному заболеванию, была диссоциация («расщепление») — как «внутри» мыслительного процесса, так и между мыслями и эмоциями. Термин «шизофрения» явился выражением этой концепции и, в свою очередь, оказал существенное влияние на дальнейшее ее развитие. Классические формы шизофрении (например, гебефреническая, параноидная, кататоническая, простая), к которым в последующем добавились шизоаффективная и латентная, до сих пор в описательных целях принято диагностировать в клинической практике, хотя в последнее время наметилась тенденция к трансформации психиатрической терминологии под влиянием официальной американской номенклатуры DSM-III и DSM-IV. Однако выделение отдельных форм шизофрении оказалось малопродуктивным, с точки зрения разработки дифференцированной терапии или исследования этиологии и патогенеза.

Давно замечено, что больные шизофренией весьма гетерогенны по отношению к характеру начала заболевания, ведущим симптомам, течению, эффективности лечения, исходу. В 1974 году была предложена альтернативная гипотеза (Strauss et al., 1974), основанная на данных поперечных и продленных клинических наблюдений, которые свидетельствуют об относительной независимости между позитивной психотической симптоматикой, негативной симптоматикой и нарушением межличностных отношений. Суть гипотезы в том, что указанные группы симптомов имеют самостоятельную психопатологическую основу, а не представляют собой проявления некоего единого патофизиологического процесса. За время наблюдения отмечалась высокая корреляция между выраженностью психопатологических симптомов, относящихся к одной группе, и, наоборот, не прослеживалась корреляции между выраженностью симптомов, относящихся к разным группам. Эти данные были подтверждены в многочисленных исследованиях, но с одним добавлением. Оказалось, что галлюцинации и бред тесно связаны между собой, но не коррелируют с другой позитивной симптоматикой (например, дезорганизацией мышления и поведения). В настоящее время общепринято, что к ключевым проявлениям шизофрении относятся искажение чувства реальности, дезорганизация мышления и поведения, негативная симптоматика и когнитивные нарушения. Негативные симптомы включают ослабление эмоциональных реакций и их внешних проявлений, бедность речи, снижение социальной мотивации. Ранее Крепелин описал эти проявления как «пересыхание источника воли». Различия между группами симптомов крайне важны при назначении фармакотерапии. К другим клиническим проявлениям, важным с терапевтической точки зрения, относятся депрессия, тревога, агрессия и враждебность, суицидальное поведение.

В течение многих лет эффект лекарственных средств при шизофрении оценивался, главным образом, по их влиянию на психотические симптомы или связан-

ными с ними показатели, например, продолжительность госпитализации или ремиссии. С выявлением относительной независимости различных групп симптомов комплексная оценка влияния терапии на каждую из этих групп стала стандартом. Оказалось, что стандартная антипсихотическая терапия практически не влияет на когнитивные нарушения и негативную симптоматику. Между тем эти две группы симптомов могут оказывать решающее влияние на тяжесть состояния больного и качество его жизни. Осознание ограниченности возможностей традиционной фармакотерапии стало толчком к разработке новых средств для лечения этих проявлений шизофрении.

ПАТОГЕНЕЗ

Появление психотропных средств и современных высокочувствительных нейробиохимических методов сделало возможным установление связи между функцией центральной нервной системы и психическими расстройствами. Исследование механизмов действия психотропных препаратов позволило выдвинуть ряд гипотез о роли определенных нейромедиаторов в патогенезе психоза и шизофрении. Гипотезы предполагали участие в патогенезе этих расстройств дофамина, норадреналина, серотонина, ацетилхолина, глутамата, нескольких пептидных нейромодуляторов и/или их рецепторов. Дофаминовая гипотеза шизофрении остается доминирующей на протяжении более четверти века.

Дофамин и шизофрения

Психостимуляторы, в том числе кокаин, амфетамин и метилфенидат, активируют дофаминергическую систему мозга. Злоупотребление ими может вызывать параноидный психоз, напоминающий позитивные симптомы шизофрении. У больных шизофренией психостимуляторы способны спровоцировать обострение психоза. И наоборот, есть веские доказательства того, что действие типичных нейролептиков связано с блокадой дофаминовых рецепторов. Во-первых, большинство типичных нейролептиков способны вызывать экстрапирамидные побочные эффекты, которые могут развиваться и при гибели дофаминергических нейронов (как, например, при болезни Паркинсона). Во-вторых, исследования связывания с рецепторами выявили зависимость между клинической эффективностью типичных нейролептиков и их аффинностью к дофаминовым D₂-рецепторам. Более того, оказалось, что антипсихотическая активность нейролептиков не зависит от их взаимодействия с другими рецепторами: мускариновыми, α -адренергическими, гистаминовыми или серотониновыми. Все это дает основания предполагать, что симптомы шизофрении вызваны избыточной стимуляцией дофаминовых рецепторов, предположительно в кортико-лимбических областях мозга.

Однако слабым звеном дофаминовой гипотезы шизофрении является то, что воздействие на дофаминовые рецепторы влияет преимущественно на позитивную симптоматику и мало сказывается на негативных симптомах и когнитивных расстройствах. К тому же, первичный дефект дофаминергической передачи при шизофрении установить не удалось, так как при функциональной оценке дофаминергической системы исследователи получали различные результаты (Carlsson et al., 1997; Knable and Weinberger, 1997). Результаты определения уровня дофамина и его метаболитов в крови, моче и цереброспинальной жидкости оказались

неубедительными в силу большого объема этих биологических сред, который нивелировал возможные изменения, связанные с ограниченной дисфункцией дофаминергической системы при шизофрении.

Увеличение числа дофаминовых рецепторов в хвостатом ядре при шизофрении также можно рассматривать как подтверждение дофаминовой гипотезы, однако интерпретация этих изменений затруднена, и они могут быть не столько причиной, сколько следствием заболевания. Более информативный подход к оценке состояния дофаминергической системы основан на использовании лигандов, избирательно взаимодействующих с D2-рецепторами и позволяющих определить их связывающую способность. Сравнивая количество занятых рецепторов до и после введения препарата, можно оценить соотношение высвобождения и обратного захвата дофамина. Два проведенных недавно исследования с использованием *позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)*, основанные на указанной методике, впервые предоставили прямое доказательство истинности гипердофаминергической теории шизофрении (Breier et al., 1997; Laquelle et al., 1996).

Важное значение может также иметь измерение концентрации дофамина и его метаболитов в мозговой ткани при посмертном исследовании. Но поскольку клетки после смерти распадаются, истинные концентрации дофамина в ткани зачастую определить трудно. Кроме того, назначение нейролептиков также может повлиять на результаты посмертного биохимического исследования. Несмотря на эти методологические ограничения, постмортальные исследования выявили нейрохимические различия в мозге больных шизофренией и лиц, вошедших в контрольную группу. Так, при посмертном исследовании мозга у больных шизофренией установлена повышенная концентрация дофамина в левой миндалине (входящей в состав лимбической системы). Этот результат был подтвержден в нескольких исследованиях и едва ли является артефактом (поскольку изменения латерализованы). Сообщалось также об увеличении количества постсинаптических дофаминовых рецепторов в ткани мозга больных шизофренией, которым не проводилась антипсихотическая терапия. Эти данные подтверждают, что увеличение количества рецепторов не является следствием фармакотерапии. Кроме того, имеются данные об увеличении числа дофаминовых D4-рецепторов в определенных областях мозга, вне зависимости от того, принимал больной нейролептики или нет.

Однако дофаминовая гипотеза не в состоянии объяснить развитие абулических и ангедонических проявлений шизофрении. Как уже упоминалось, комплекс негативных симптомов, по-видимому, относительно независим от позитивной симптоматики. Интересен тот факт, что агонисты дофаминовых рецепторов могут положительно влиять на негативную симптоматику, в то время как антагонисты рецепторов способствуют ее развитию у людей и моделируют ее у лабораторных животных (Lieberman, 1987; Buchanan et al., 1996). Итак, хотя повышенный уровень дофамина в передней поясной коре и других лимбических структурах может отчасти служить причиной позитивных психотических симптомов, негативная симптоматика может быть следствием снижения активности дофаминергической системы в префронтальной коре. Возможно, что именно поэтому трудно создать антипсихотический препарат, который бы одновременно корригировал гиперфункцию дофаминергических систем в одних областях мозга и их гипофункцию в других.

Глутаматергическая гипотеза

Глутамат является основным возбуждающим медиатором мозга. Интерес к его возможной роли в патогенезе шизофрении возник благодаря данным о *N-метил-D-аспартате (NMDA)* — рецепторном комплексе, основном подтипе глутаматных рецепторов. Недавние исследования взаимодействия между глутаматергическими, дофаминергическими и ГАМКергическими системами мозга показали, что фенциклидин при остром и хроническом введении представляет

собой психотомиметик, неконкурентно блокирующий ионный канал NMDA-рецептора. При остром введении фенциклидина возникают эффекты, сходные с позитивными, негативными и когнитивными симптомами шизофрении. Кроме того, сообщения о длительном обострении психоза у пациентов с шизофренией подтверждают психотомиметические свойства фенциклидина. Длительное назначение фенциклидина вызывает состояние дофаминергического дефицита в префронтальной коре, которое может быть ответственно за развитие негативной симптоматики. Кроме того, и фенциклидин, и его аналог кетамин ослабляют глутаматергическую передачу. Наблюдения шизофреноподобной симптоматики у лиц, злоупотребляющих фенциклидином, подтверждаются и исследованиями на здоровых добровольцах, у которых кетамин вызывал преходящие, нерезко выраженные позитивные, негативные и когнитивные симптомы, свойственные шизофрении. Как и фенциклидин, кетамин вызывал искажение восприятия. Таким образом, при глутаматергическом дефиците возникают те же симптомы, что и в гипердофаминергическом состоянии, которые напоминают проявления шизофрении. Глутаматергические нейроны через NMDA-рецепторы способны подавлять активность дофаминергических нейронов (напрямую или через ГАМКергические нейроны), что может объяснять связь между глутаматергической системой и дофаминовой теорией шизофрении. Эти данные поддерживают гипотезу, связывающую шизофрению с недостаточностью глутаматергических систем. Соответственно, при шизофрении могут оказаться эффективными соединения, активирующие NMDA-рецепторный комплекс.

Трудность разработки лекарственных средств, стимулирующих глутаматергическую систему, заключается в том, что чрезмерная глутаматергическая активность оказывает нейротоксическое действие. Однако сообщалось, что активация NMDA-рецепторного комплекса через его глициновый участок при помощи самого глицина или D-циclosерина смягчает негативные симптомы у больных шизофренией, что является отличным примером возможного практического приложения глутаматергической гипотезы.

Глутаматергическая гипотеза отражает большой прорыв в исследовании биохимических нарушений при шизофрении. До недавнего времени нейрхимические исследования при шизофрении ограничивались изучением механизмов действия нейролептиков, которые были разработаны эмпирически. С ростом знаний о нейрональной организации мозга и свойствах нейромедиаторов появилась возможность разработать вначале патофизиологическую теорию, а затем на ее основе создавать новые препараты. Существующие на сегодняшний день различные гипотезы происхождения шизофрении позволяют надеяться, что в будущем разработка новых препаратов пойдет более быстрыми темпами.

Другие нейромедиаторные и нейромодуляторные гипотезы

Богатая серотонинергическая иннервация лобной коры и лимбической системы, способность серотонинергических систем мозга модулировать активность дофаминергических нейронов и участвовать в регуляции широкого ряда сложных функций позволили ряду исследователей прийти к выводу о важной роли серотонина в патогенезе шизофрении. Особый интерес представляет гипотеза, утверждающая, что избыток серотонина может служить причиной как позитивных, так и негативных симптомов. С этой теорией согласуется способность клозапина и других нейролептиков нового поколения, блокирующих серотониновые рецепторы, подавлять позитивные симптомы у хронически больных, резистентных к типичным нейролептикам. Тем не менее в ряде исследований была поставлена под сомнение способность антагонистов серотониновых рецепторов ослаблять негативные симптомы, связанные с психозами, депрессией или побочными эффектами фармакотерапии. Официально эти препараты не были утверждены как средство лечения первичных негативных симптомов, формирующих основополагающий дефект при шизофрении. Тем не менее предположение о возможном лечебном действии антагонистов серотониновых рецепторов (особенно 5-HT_{2A}) сыграло большую роль в разработке нейролепти-

ков нового поколения. Преимущество комбинированных антагонистов D2/5-HT₂-рецепторов, скорее, заключается в меньшей выраженности экстрапирамидных побочных эффектов, чем в более высокой антипсихотической активности. Но поскольку это улучшает комплаентность (готовность больных к сотрудничеству), то лечение оказывается более эффективным.

Существуют и гипотезы о важности дисфункции норадренергических систем при шизофрении. Предполагают, что ангедония — одно из наиболее характерных проявлений шизофрении, которое заключается в невозможности получать удовлетворение и испытывать удовольствие, и другие дефицитарные симптомы могут быть связаны с дисфункцией норадренергической системы подкрепления. Однако результаты биохимических и фармакологических исследований, проверявших эту гипотезу, оказались противоречивыми. Как и в случае дофаминовой и серотониновой гипотез, предполагают, что при шизофрении могут иметь место как снижение, так и повышение активности норадренергических систем.

Обобщающие гипотезы

Направление будущих исследований шизофрении, вероятно, определяют комплексные модели, основанные на синтезе нейроанатомических и нейрохимических гипотез. Примером такого подхода может служить теория, учитывающая роль нейромедиаторных систем в нарушении связей между корой, базальными ганглиями и таламусом, образующих подкорково-таламо-кортикальные нейронные круги. Кора больших полушарий через глутаматергические проекции в базальные ганглии облегчает реализацию избранных действий, подавляя при этом другие. Глутаматергические нейроны стимулируют вставочные ГАМКергические и холинергические нейроны, которые, в свою очередь, подавляют активность дофаминергических и других нейронов. Исследование нейроанатомических и нейрохимических механизмов функционирования корково-подкорковых кругов, рассматривающихся в этой модели, послужило отправной точкой для создания новых гипотез патогенеза шизофрении. Эти модели облегчают поиск нейромедиаторных мишеней для новых лекарственных средств, а также объясняют некоторые особенности действия при шизофрении уже существующих препаратов, например, фенциклидина (Olney and Ferber, 1995; Tamminga, 1998).

Современная нейроанатомическая модель была предложена Kinan и Lieberman (1996) для объяснения особенностей действия атипичных нейролептиков (таких как клозапин) по сравнению с традиционными препаратами (например, галоперидолом). Согласно этой модели, особенности действия клозапина объясняются тем, что он оказывает весьма специфическое действие на лимбическую систему, не влияя на активность нейронов стриатума, тогда как типичные нейролептики оказывают существенное влияние на функции стриатума. Другие нейролептики с подобными свойствами (например, оланзапин) также могут иметь преимущество перед традиционным препаратами (Conley, 1994). Новые антипсихотические средства (например, рисперидон и сертиндол) не ограничивают свое действие только лимбической системой, как клозапин, но они выгодно отличаются от типичных нейролептиков тем, что в терапевтических дозах реже вызывают неврологические нарушения (Conley et al., 1997). Исследования истинности этой и других гипотез будут продолжены с появлением новых препаратов, сходных с клозапином по фармакологическому и клиническому действию.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Мисс Смит, 18 лет, учащаяся первого курса колледжа, в настоящее время живет дома с родителями. В детстве была стеснительной, в незнакомом окружении чувствовала себя неуютно. В подростковом возрасте была необщительной и замкнутой. Свою стеснительность объясняла тем, что сверстники не любят ее и сговариваются против нее. Наконец вместе с родителями она решила обратиться к психиатру.

В первую очередь было необходимо собрать детальные сведения о препаратах, которые, возможно, употребляла пациентка. Злоупотребление наркотическими веществами весьма распространено среди молодежи и нередко проявляется психотическими расстройствами. Следовало также решить, имеются ли у больной стойкие бредовые включения и являются ли ее подозрения бредовыми идеями или крайним выражением подозрительности в рамках пограничного состояния. Следовало также рассмотреть возможность депрессии с психотическими проявлениями и исследовать ее аффективное состояние.

Мисс Смит утверждала, что не чувствует себя подавленной, но имеет серьезные подозрения, что в колледже против нее устроен заговор. Она часто слышит голоса, напоминающие голоса некоторых из ее преподавателей, которые комментируют ее мысли и действия. Она отчетливо слышит, что эти голоса звучат из разных мест в комнате. Голоса вторгаются в ее мысли и мешают ей сосредоточиться на школьных занятиях. Пациентке кажется, что даже если она приложит максимум усилий к учебе, то все равно потерпит провал, так как преподаватели сговорились против нее. Она сообщает, что эти жалобы беспокоят ее на протяжении как минимум 2 последних месяцев. Хотя подозрения в отношении друзей и преподавателей у нее были давно, она заявляет, что «никогда они не вели себя так плохо по отношению к ней, как теперь». Мисс Смит насторожена и весьма замкнута во время интервью, часто просит удостовериться в том, что ее родители не ушли из комнаты ожидания.

При дальнейшем изучении анамнеза выяснилось, что за последние два или три года ее успеваемость в школе значительно снизилась. Так, в младших классах она была сильной ученицей, хотя и отличалась стеснительностью и замкнутостью, в то время как ее оценки в старших классах стали намного хуже. Тем не менее она закончила школу, но из-за плохих оценок решила не поступать, как планировала ранее, в престижный национальный колледж. Вместе с семьей мисс Смит приняла решение поступить в местный колледж. Хотя она была недовольна этим выбором, каких-либо симптомов аффективных нарушений у нее не было. Пациентка отрицала злоупотребление психотропными веществами, хотя и сообщила, что иногда пробовала марихуану и изредка употребляла алкогольные напитки в компании.

Имеющая симптоматика позволила предположить дебют параноидной шизофрении. Больной были проведены полное физикальное обследование и ряд лабораторных исследований, включающих скрининговый тест на наркотические средства, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, тест на беременность. Хотя пациентка отрицала употребление в настоящее время наркотических веществ, важно было получить объективное подтверждение этому. Кроме того, следовало исключить какие-либо метаболические нарушения, а перед назначением психотропных препаратов следовало убедиться в отсутствие беременности. Физикальное и лабораторные

исследования не выявили каких-либо отклонений, а тест на беременность оказался отрицательным. Все это подтвердило первоначальное диагностическое предположение.

Успешная фармакотерапия и психологическая поддержка позволили мисс Смит приспособиться к жизни, хотя и на субоптимальном уровне. В ближайшие 1–2 года ей предстояло принимать психотропные препараты в стабильной дозе, регулярно проходя обследование для оценки эффективности лечения, прежде чем будет решен вопрос о дальнейшем лечении.

Существует много вариаций этой истории. Некоторые больные ведут себя асоциально и эксцентрично, в то время как другие сообщают о дружественных голосах, которые в течение многих лет привлекают их внимание. У некоторых больных явная дезорганизация мышления и поведения не оставляет сомнений в психическом заболевании, в то время как другие скрывают свой внутренний мир с искаженным восприятием и бредовыми идеями. Настороженность по отношению к возможному психотическому расстройству может облегчить раннее выявление и лечение заболевания, хотя продромальные симптомы нередко появляются в юношеском и молодом возрасте вне всякой связи с шизофренией. Таким образом, выявление заболевания и помощь таким больным часто откладывается до момента появления явных психотических симптомов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

При развитии психоза в первую очередь следует попытаться установить его причину. Если причина известна, то лечение и профилактика могут быть более специфичными. В том, что точный диагноз является залогом эффективной терапии, можно убедиться на примере бредовой симптоматики, которая может быть проявлением не только шизофрении, но и височной эпилепсии, амфетаминовой наркомании, маниакальной фазы аффективного расстройства. В каждом из этих случаев требуется особое лечение. Алгоритм дифференциальной диагностики можно найти в 4 пересмотре «Руководства по диагностике и статистике психических заболеваний» Американской психиатрической ассоциации (DSM-IV). Согласно этому алгоритму (рис. 2.1), у больного с психозом в первую очередь следует исключить соматические заболевания и злоупотребление психотропными веществами. Затем следует установить, не вызваны ли симптомы аффективным расстройством. Если нет, то, в зависимости от клинической картины, ставится диагноз шизофрении либо шизотипического расстройства. Хотя лечение психотических расстройств различного генеза имеет свои особенности, во всех случаях, как правило, применяются нейролептики.

Больным шизофренией показаны определенные группы препаратов, однако выбор препарата зачастую определяется не столько диагнозом, сколько имеющимися у больного симптомами и характером их сочетания.

Хотя искажение восприятия и дезорганизация поведения — разные симптомы, они реагируют на одни и те же препараты — антагонисты дофаминовых D₂-рецепторов. Это оправдывает совместное рассмотрение двух этих симптомокомплексов при обсуждении антипсихотической терапии.

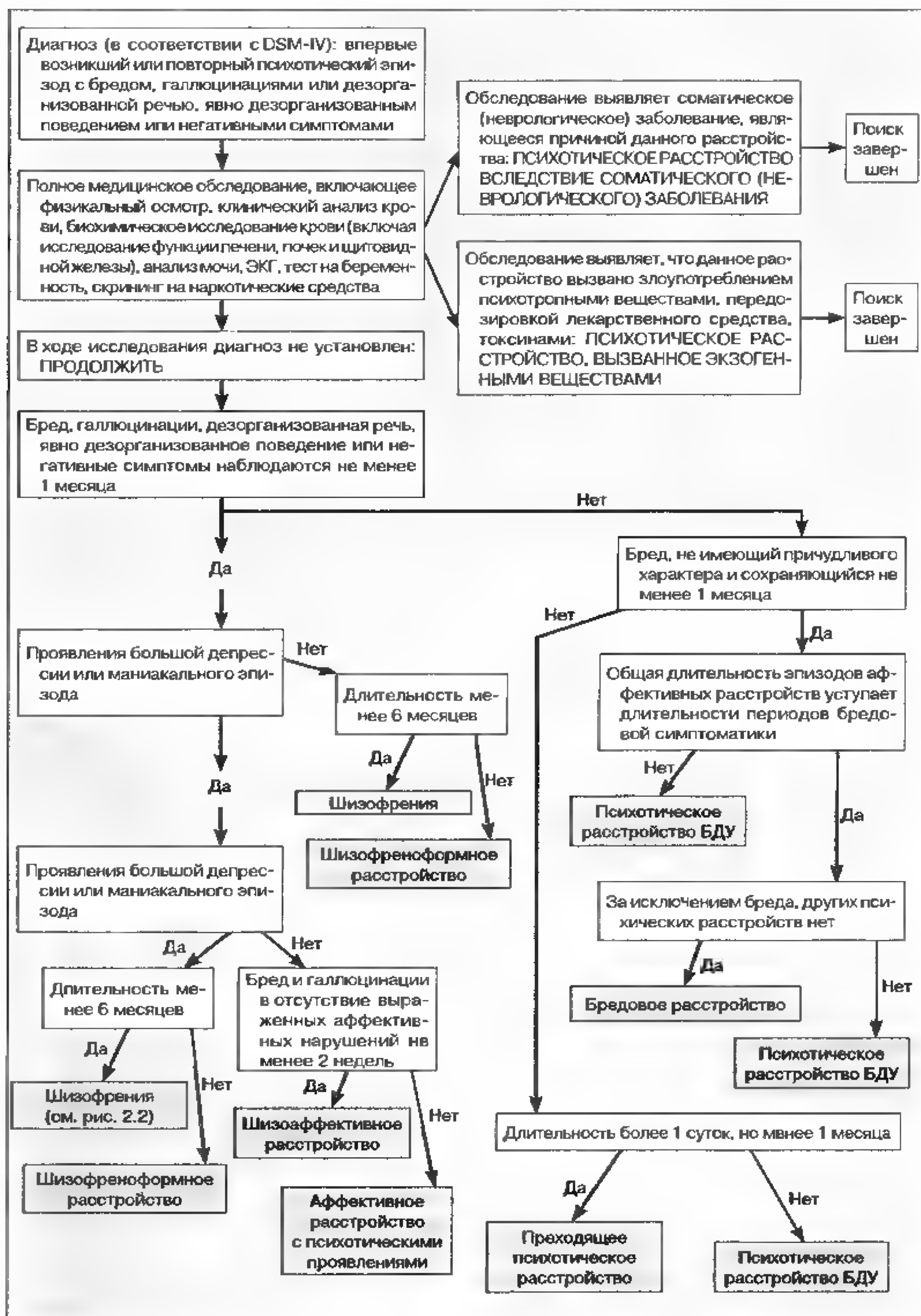


Рис. 2.1. Алгоритм диагностики и лечения психотических расстройств

Механизмы развития негативной симптоматики при шизофрении связывают со снижением активности дофаминергической системы в префронтальной коре, а не с ее гиперфункцией в лимбических структурах, которая, предположительно, лежит в основе психоза. В этой связи возникают опасения, что средства, подавляющие психоз, могут усугублять негативные симптомы. В то же время агонисты дофаминовых рецепторов могут ослаблять негативную симптоматику, но провоцируют позитивные симптомы. Негативные симптомы относятся к числу ключевых проявлений шизофрении и характеризуются стойкими расстройствами эмоционально-волевой сферы. До настоящего времени отсутствуют средства, которые бы доказательно уменьшали эти важнейшие проявления заболевания. Однако клинические испытания атипичных нейролептиков показали, что они способны уменьшать выраженность негативных симптомов, оцениваемую с помощью рейтинговых шкал. В шкалах SANS, BPRS, PANSS содержатся пункты, оценивающие активность в школе или на работе, ограничение социальных контактов, эмоциональную отстраненность. Эти симптомы могут рассматриваться как общие проявления заболевания, уменьшающиеся с ослаблением психоза, но могут быть также связаны с побочным действием нейролептиков (например, брадикинезией и седативным эффектом) или депрессией (например, ангедония). Так, пациент с выраженным параноидным бредом на фоне нейролептической терапии может становиться более общительным и менее настроенным, а его эмоциональные реакции могут становиться более живыми по мере того, как регрессирует параноидная симптоматика. Но все это следует рассматривать как ослабление вторичной негативной симптоматики, а не как результат уменьшения первичных аффективно-волевых расстройств.

Многие нейропсихологические тесты, оценивающие внимание и процессы обработки информации и предполагающие нейроанатомическую интерпретацию, выявляют изменения у больных шизофренией. Когнитивные нарушения у больных шизофренией не имеют прямого отношения к основным симптомам заболевания и обычно остаются стабильными даже при значительном регрессе психотической симптоматики. Нарушения когнитивных функций, наряду с первичными негативными симптомами, по-видимому, являются одной из важных причин стойкой дезадаптации и снижения качества жизни. Отсутствие влияния типичных нейролептиков на эти центральные проявления заболевания может объяснить столь высокий уровень инвалидизации больных, несмотря на способность нейролептиков эффективно подавлять психотические симптомы и предупреждать их рецидивы.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Нейролептики — основной класс препаратов для лечения шизофрении. Их подразделяют на две основные категории: типичные нейролептики, и атипичные нейролептики. Ниже рассмотрены фармакологические свойства, в том числе и побочные эффекты, каждой из этих категорий препаратов.

Типичные нейролептики

Новая эра лекарственного лечения шизофрении началась в 1952 году с открытием антипсихотических свойств хлорпромазина (Delay и Deniker, 1952). После того как эффективность хлорпромазина была доказана в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании, стали появляться новые препараты для лечения шизофрении. Эти вещества, относящиеся к типичным (традиционным) нейролептикам, подразделяют на пять групп (табл. 2.1).

Таблица 2.1. Типичные нейролептики

Фенотиазины
Алифатические (например, хлорпромазин)
Пиперазиновые (например, перфеназин, трифлуоперазин, флуфеназин)
Пиперидиновые (например, тиоридазин)
Бутирофеноны (например, галоперидол)
Тioxантены (например, тioxиксен)
Дибензоксазепины (например, локсапин)
Дигидроиндолонь (например, молиндон)

Механизм действия. Антипсихотическое действие всех нейролептиков, за исключением клозапина, тесно коррелирует с их способностью блокировать дофаминовые D2-рецепторы (Carlsson и Lindqvist, 1963; Creese et al., 1976; Seeman et al., 1976). Дофаминовые D2-рецепторы локализованы в базальных ганглиях, прилежащем ядре, а также лобной коре, где они играют ведущую роль в регуляции потока информации между корой больших полушарий и таламусом. Таким образом, типичные нейролептики могут способствовать восстановлению гомеостаза этой системы. Предполагается, что на клеточном уровне типичные нейролептики действуют, блокируя деполяризацию нигростриарных (клеточная группа A9) и мезолимбических (клеточная группа A10) дофаминергических нейронов (Grace et al., 1997). Но лечебный эффект появляется раньше, чем наступает блокада деполяризации, в связи этим предполагают, что этот физиологический эффект может препятствовать развитию толерантности к нейролептикам. Способность дофаминомиметических средств, таких как амфетамин, метилфенидат, L-ДОФА, вызывать параноидный психоз, схожий с проявлениями шизофрении, является дополнительным аргументом в пользу предположения о ключевой роли дофаминергической системы в механизме действия нейролептиков. Но, учитывая отсутствие связи между метаболизмом дофамина и реакцией на нейролептики, а также резистентность ряда больных к типичным нейролептикам, можно сделать вывод, что дофаминергическая активность — только один из возможных факторов, задействованных в патогенезе шизофрении.

Типичные нейролептики в той или иной степени воздействуют и на другие рецепторы: серотониновые (5-HT_{1C} и 5-HT_{2A}), мускариновые, альфа- и бета-адренорецепторы, а также на дофаминовые D1-, D3- и D4-рецепторы. Клозапин и нейролептики нового поколения имеют более высокое сродство к некоторым из перечисленных рецепторов, чем к дофаминовым D2-рецепторам.

Побочные эффекты. Основные побочные эффекты типичных нейролептиков указаны в табл. 2.2. Типичные нейролептики вызывают широкий круг побочных эффектов. При использовании высокопотенциальных нейролептиков, таких как флуфеназин и галоперидол, более вероятно появление экстрапирамидных нарушений, в то время как низкопотенциальные нейролептики, например, хлорпромазин или тиоридазин, чаще вызывают сонливость и ортостатическую гипотензию.

Спектр побочных эффектов у каждого из препаратов зависит от особенностей его фармакологического действия. Так, нейролептики с более сильным холинолитическим действием чаще вызывают нарушение аккомодации, запоры, сухость во рту, задержку мочи. Седативный эффект в большей степени свойственен препаратам с выраженным антигистаминным действием, а ортостатическая гипотензия — препаратам, блокирующим α_1 -адренорецепторы. К эффектам, связанным с блокадой гистаминовых и α_1 -адренорецепторов, обычно развивается толерантность. Блокада нейролептиками холинергической, норадренергической или дофаминергической передачи может вызвать целый ряд нарушений в половой сфере, в том числе аменорею или дисменорею, аноргазмию, нарушение lubricации, галакторею, набухание и болезненность грудных желез, снижение потенции. Побочные эффекты в половой сфере в основном объясняются холино- и адреноблокирующими свойствами этих препаратов, а также увеличением секреции пролактина вследствие блокады дофаминовых рецепторов.

Наиболее серьезные побочные эффекты связаны с влиянием типичных нейролептиков на двигательные функции. Именно они являются самой частой причиной отказа от приема препарата. К трем основным побочным эффектам, связанным с влиянием на двигательную сферу, относятся ранние экстрапирамидные нарушения, поздняя дискинезия и злокачественный нейролептический синдром.

Ранние экстрапирамидные синдромы. К ранним экстрапирамидным синдромам относят паркинсонизм, дистонию и акатизию. Паркинсонические симптомы (маскообразное лицо, акинезия, тремор покоя, ригидность) связаны, как полагают, с блокадой дофаминовых D2-рецепторов в базальных ганглиях. Эти симптомы возникают вскоре после начала приема нейролептика и в отсутствие коррекции могут длительно сохраняться. Их важно отличать от внешне схожих негативных симптомов шизофрении, таких как эмоциональное отчуждение, притупление аффекта и апатия. Для коррекции паркинсонических симптомов назначают холинолитик (например, бензотропин или тригексифенидил), снижают дозу нейролептика или заменяют его на препарат нового поколения.

Таблица 2.2. Основные побочные эффекты типичных нейролептиков

Центральная нервная система

Нарушение терморегуляции

Экстрапирамидные нарушения

Злокачественный нейролептический синдром

Сонливость

Эпилептические припадки

Сердечно-сосудистая система

Изменения ЭКГ

Ортостатическая гипотензия

Тахикардия

«Пируэтная» тахикардия

Кожа

Аллергические реакции

Повышение светочувствительности кожи

Железы внутренней секреции

Аменорея

Галакторея

Сексуальная дисфункция

Повышение массы тела

Желудочно-кишечный тракт

Холестатическая желтуха

Запоры

Система крови

Агранулоцитоз

Лейкопения

Глаза

Нарушение аккомодации

Пигментный ретинит

Мочевыделительная система

Задержка мочи

Острая дистоническая реакция обычно проявляется внезапно появляющимися сокращениями мышц лица, шеи или туловища, например, кривошеей, окулогирным кризом или опистотонусом. Как и паркинсонизм, острая дистоническая реакция обычно возникает в первые дни лечения. Как правило, она хорошо поддается лечению внутримышечными инъекциями дифенилгидрамина или бензотропина. Поздняя дистония обычно вовлекает мышцы шеи и, в отличие от острой дистонической реакции, хуже поддается лечению холинолитиками.

Акатизия характеризуется чувством внутреннего беспокойства и потребностью двигаться (например, ходить туда и обратно) и тоже обычно появляется в начале лечения. Хотя акатизия может развиваться вместе с другими экстрапирамидными нарушениями, зачастую она проявляется изолированно. Акатизия тяжело переносится больными и может быть причиной агрессивного поведения или суицидальных попыток.

Поздняя дискинезия. Поздняя дискинезия (ПД) проявляется непроизвольными движениями, которые могут вовлекать любую мышечную группу, но чаще всего мышцы языка и рта. В первые 8 лет терапии нейролептиками ПД возникает примерно у 3–5% больных (Kane, 1995). Установлено, что у 20–25% больных молодого и среднего возраста, лечившихся типичными нейролептиками, развиваются хотя бы легкие проявления ПД, а у пожилых лиц ее распространенность еще выше (Kane et al., 1983). Поздняя дискинезия, как правило, является осложнением длительного приема типичных нейролептиков, причем длительность терапии — основной фактор риска ее развития. Однако описаны случаи, когда проявления ПД возникали у больных шизофренией вне связи с приемом нейролептика (Fenton et al., 1994). ПД чаще развивается у пожилых женщин и больных аффективными расстройствами. Предполагают, что ПД вызывается увеличением численности дофаминовых рецепторов в стриатуме, хотя в ее патогенезе, возможно, также задействованы ГАМКергическая и другие нейромедиаторные системы. Степень выраженности ПД вариабельна, но в большинстве случаев бывает легкой. В тяжелых случаях ПД способна инвалидизировать больного и чаще бывает необратимой.

Хотя для лечения ПД предложен целый ряд средств и методов, универсально эффективной терапии ПД не существует. Предполагают, что витамин Е может оказывать умеренный эффект при этом состоянии. Наиболее эффективная мера при ПД — снижение дозы нейролептика, однако это не всегда возможно. Следовательно, умеренная или выраженная ПД может служить показанием для перехода на прием клозапина или другого атипичного нейролептика.

Злокачественный нейролептический синдром. Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) — редкое опасное для жизни осложнение нейролептической терапии. Он проявляется ригидностью мышц, гипертермией, вегетативными нарушениями, изменениями психического статуса (Gratz et al., 1992). При ЗНС выявляются лейкоцитоз и повышение активности *креатинфосфокиназы (КФК)* в сыворотке. Это состояние может привести к рабдомиолизу и острой почечной недостаточности. Факторами риска ЗНС могут служить инфекции, дегидратация, физическое истощение, детский или пожилой возраст, быстрое изменение дозы нейролептика. Частота ЗНС составляет 0,5–1,0%.

Патогенез данного синдрома не ясен, но предполагают, что он развивается вследствие избыточной блокады дофаминовых рецепторов и снижения активности дофаминергической системы. ЗНС следует дифференцировать с инсультом, фебрильной кататонией и злокачественной гипертермией.

Злокачественный нейролептический синдром — острое неотложное состояние, требующее срочной госпитализации и проведения инфузионной терапии. Любые назначенные больному нейролептики следует отменить. В некоторых случаях положительное действие оказывают агонисты дофаминовых рецепторов (например, бромокриптин), амантадин или миорелаксанты (например, дантролен), но их эффективность систематически не исследовалась. В лечении ЗНС наиболее важны адекватная гидратация и симптоматическая терапия. После разрешения

эпизода ЗНС не следует возобновлять прием нейролептиков на протяжении как минимум двух недель. В последующем возможно назначение низкопотенциального нейролептика или препарата нового поколения, реже вызывающего экстрапирамидные побочные эффекты. Дозу вновь назначенного препарата следует увеличивать постепенно, регулярно контролируя состояние жизненно важных функций, уровень лейкоцитов и КФК крови.

Токсичность. Типичные нейролептики относительно редко вызывают смертельно опасные осложнения. Проявления передозировки препаратов в основном зависят от их антиадренергического и антихолинергического действия (табл. 2.3). Так как нейролептики обладают сильным противорвотным действием, для удаления препарата из организма целесообразно промывание желудка, а не назначение рвотных средств. Артериальная гипотензия, как правило, является следствием блокады α_1 -адренорецепторов, ее следует корректировать введением дофамина и норадреналина. При нарушении сердечного ритма показано назначение лидокаина. При передозировке нейролептика, обладающего длительным действием, в течение нескольких дней необходим кардиомониторинг.

Атипичные нейролептики

Клозапин — дибензодиазепин, впервые синтезированный в 1959 году. На фармацевтическом рынке Европы он появился в 60-х годах (Hippius, 1989) и почти сразу же был признан более эффективным, чем типичные нейролептики (Davis и Casper, 1977). Но в 1975 году в Финляндии восемь пациентов умерли из-за инфекционных осложнений, возникших вследствие вызванного клозапином агранулоцитоза. В результате, применение клозапина было ограничено, и его стали назначать только отдельным больным, у которых другие препараты были неэффективны. Успешное применение клозапина у этой категории больных послужило толчком к проведению в США многоцентрового исследования, цель которого заключалась в том, чтобы выяснить, действительно ли клозапин более эффективен, чем типичные нейролептики у резистентных к терапии больных (Kane et al., 1988). После получения положительных результатов в 1990 году клозапин был допущен FDA (Комитетом по контролю над продуктами питания и лекарственными средствами) к применению в США. Препарат было разрешено использовать при резистентности позитивной симптоматики к типичным нейролептикам либо при их непереносимости. Клозапин — единственный препарат, преимущество которого над типичными нейролептиками при резистентной к терапии шизофрении твердо доказано (Christison et al., 1991; Barnes, McEvedy, 1996). Кроме того, он облегчает проявления враждебности и агрессивности (Mallya et al., 1992; Breier et al., 1994; Wilson, 1992), поздней дискинезии (Tamminga et al., 1994), а также снижает риск самоубийства (Meltzer, Okayli, 1995).

Таблица 2.3. Проявления передозировки

Тяжелые экстрапирамидные нарушения (в том числе дистония и выраженная мышечная ригидность), сонливость
Мидриаз; снижение глубоких сухожильных рефлексов
Тахикардия (низкопотенциальные нейролептики); артериальная гипотензия (блокада альфа-адренорецепторов в отсутствие действия на бета-адренорецепторы)
ЭЭГ: диффузные медленные низкоамплитудные волны; эпилептические припадки (низкопотенциальные нейролептики)
Удлинение интервала QT; атипичная желудочковая («пируэтная») тахикардия с вторичным блоком проведения или фибрилляцией желудочков

Механизм действия. Клозапин модулирует активность целого ряда нейромедиаторных систем (Meltzer et al., 1989). Он является антагонистом как D1-, так и D2-дофаминовых рецепторов. Но, в отличие от типичных нейролептиков, клозапин имеет наибольшее сродство к D4-рецепторам, а его сродство к D1-рецепторам выше, чем к D2-рецепторам. Кроме того, клозапин — мощный блокатор серотониновых рецепторов, его сродство к 5-HT_{2A}-рецепторам выше, чем к любым типам дофаминовых рецепторов. Клозапин блокирует также серотониновые 5-HT_{2C}-, 5-HT₆- и 5-HT₇-рецепторы, α₁- и α₂-адренорецепторы, холинорецепторы (как никотиновые, так и мускариновые), а также гистаминовые (H₁) рецепторы.

От типичных нейролептиков клозапин отличается еще целым рядом свойств. У лабораторных животных клозапин не вызывает каталепсию, не блокирует вызываемые апоморфином или амфетамином стереотипии, не повышает уровень пролактина в сыворотке и чувствительность дофаминовых рецепторов (Fitton, Neel, 1990). Кроме того, клозапин блокирует деполяризацию только A10-дофаминовых нейронов, что согласуется с данными, полученными при оценке вызванного клозапином усиления экспрессии белка c-fos (Robertson et al., 1994). Клозапин усиливает экспрессию c-fos (нового маркера клеточной активности) в прилежащем ядре, вентральной части стриатума, передней поясной и медиальной префронтальной зонах коры. В отличие от клозапина, галоперидол активирует экспрессию c-fos в структурах, иннервируемых дофаминергическими нейронами, относящихся к группе A9, например, в дорсальном стриатуме. Но до настоящего времени остается неясным, каким же именно фармакологическим свойствам клозапин обязан столь высокой антипсихотической активностью.

Побочные эффекты. Несмотря на высокую эффективность, клозапин используется ограниченно в связи с опасностью некоторых побочных эффектов, хотя во многих отношениях этот препарат безопаснее других антипсихотических средств. По сравнению с типичными нейролептиками клозапин очень редко вызывает ранние или поздние экстрапирамидные осложнения. При применении клозапина редко возникают паркинсонизм или акатизия, а случаев острой дистонической реакции не описано вовсе. Кроме того, предполагают, что клозапин не вызывает позднюю дискинезию; хотя несколько подобных случаев описано, их связь с приемом клозапина осталась неясной. Более того, отмечена связь между широким распространением препарата и снижением заболеваемости поздней дискинезией (Tamminga et al., 1994). Оказалось также, что клозапин можно использовать для лечения поздней дистонии и тяжелой акатизии. Ввиду малого риска злокачественного нейролептического синдрома, клозапин следует рассматривать как препарат выбора у больных, перенесших ранее это осложнение.

Тем не менее при применении клозапина возможен ряд серьезных побочных эффектов, самый опасный из которых — агранулоцитоз, возникающий у 0,25–1,0% больных. Чаще он развивается в течение первых 4–18 недель терапии, хотя описаны случаи его возникновения более чем через год после начала лечения. Агранулоцитоз может развиваться быстро или постепенно. Это осложнение чаще встречается у пожилых женщин и лиц, принимающих другие препараты, способные угнетать кроветворение. Механизм развития агранулоцитоза неизвестен, но предполагают, что он развивается вследствие прямого токсического воздействия, иммунной реакции или комбинированного токсико-иммунного механизма. Есть неподтвержденные данные о воз-

мозга. Согласно разработанным FDA рекомендациям, во время приема препарата необходима еженедельная проверка уровня лейкоцитов крови. Наибольший риск развития агранулоцитоза существует в первые 6 месяцев лечения, поэтому в отношении более длительного лечения эти рекомендации, возможно, будут пересмотрены. Больным не следует одновременно назначать препараты, подавляющие функции костного мозга, например, карбамазепин. При падении уровня лейкоцитов в крови ниже $2000/\text{мм}^3$ (а гранулоцитов ниже $1000/\text{мм}^3$), прием клозапина должен быть немедленно прекращен, а больного следует госпитализировать в изолятор (с целью профилактики инфекции). В период госпитализации лейкоцитарную формулу нужно исследовать как минимум через день. Для усиления регенерации гранулоцитов можно использовать филгастрим — колониостимулирующий фактор гранулоцитов. Пациентам, у которых развился агранулоцитоз, в последующем не следует назначать клозапин. Отсутствуют данные, которые бы указывали на повышенный риск развития агранулоцитоза под влиянием других препаратов у больных с этим осложнением лечения клозапином.

Среди других важных побочных эффектов, возможных при приеме клозапина, нужно отметить сонливость, гиперсаливацию и увеличение веса, который обычно бывает уже повышен к моменту назначения клозапина под влиянием предшествующей антипсихотической терапии. Следует также упомянуть такие побочные эффекты, как тахикардия, ортостатическая гипотензия и эпилептические припадки. Риск развития генерализованных судорожных припадков при лечении клозапином относительно высок (до 10%); кроме того, он может провоцировать миоклонические и атонические пароксизмы. Миоклонические подергивания часто предшествуют развитию генерализованного судорожного припадка. Вероятность изменений *электроэнцефалографии* (ЭЭГ) и возникновения припадков зависит от дозы. Их риск существенно возрастает, если доза клозапина превышает 600 мг/сут. Развитие припадков не является противопоказанием к дальнейшему применению клозапина, но требует снижения дозы препарата до половины последней дозы, не вызывавшей припадков. Кроме того, при этом следует рассмотреть целесообразность назначения противоэпилептических препаратов, таких как вальпроевая кислота. Карбамазепин не следует назначать из-за опасности агранулоцитоза.

Токсичность. При передозировке клозапина возможны угнетение сознания вплоть до развития комы, а также симптомы, связанные с холинолитическим действием (тахикардия, делирий), эпилептические припадки, угнетение дыхания, экстрапирамидные нарушения. При приеме дозы, превышающей 2500 мг, может наступить летальный исход.

Высокая эффективность клозапина при низком риске экстрапирамидных нарушений явилась толчком к разработке нового поколения антипсихотических препаратов. Эти препараты наделяли одним или несколькими фармакологическими свойствами — характеристиками клозапина с тем, чтобы получить столь же эффективное средство, при применении которого риск экстрапирамидных нарушений и агранулоцитоза был бы сведен к минимуму. Хотя новые нейролептики превзошли клозапин в безопасности, до сегодняшнего дня не удалось создать препарат, который бы не уступал клозапину по эффективности (Conley, 1997). Клозапин и препараты нового поколения называют атипичными с учетом особенностей их фармакологического действия и редкости экстрапирамидных осложнений.

Рисперидон. Рисперидон применяют с 1994 г. Рисперидон — производное бензизоксазола, имеющее высокое сродство к 5-HT_{2a} и дофаминовым D2-рецепторам, причем он в большей степени блокирует серотониновые, чем дофаминовые рецепторы. Кроме того, рисперидон эффективно блокирует α_1 -адренорецепторы и гистаминовые H_1 -рецепторы, но менее активен в отношении α_2 -адренорецепторов. Препарат не ока-

зывает существенного влияния на дофаминовые D1-рецепторы и холинорецепторы. Как и типичные нейролептики, рисперидон блокирует деполяризацию дофаминовых нейронов, относящихся как к A9, так и к A10 группам, а в высокой дозе вызывает у подопытных животных каталепсию и мышечную дистонию.

Эти фармакологические свойства рисперидона находят отражение в спектре побочных эффектов. Риск развития паркинсонизма зависит от дозы — обычно паркинсонические симптомы становятся выраженными при дозе не менее 10 мг/сут. Сообщалось о случаях ПД и ЗНС, возникших на фоне лечения рисперидоном, но относительный риск ПД при приеме данного препарата (по сравнению с типичными нейролептиками) четко не установлен. Другие побочные эффекты включают тошноту, рвоту, возбуждение, тревогу, инсомнию, сонливость, повышение уровня пролактина в сыворотке, увеличение массы тела. Но, в целом, рисперидон переносится относительно хорошо.

При передозировке возможны сомнолencia, эпилептические припадки, удлинение интервала QT и расширение комплекса QRS, артериальная гипотензия, экстрапирамидные нарушения. Описаны смертельные случаи, вызванные передозировкой рисперидона.

Оланзапин. Оланзапин используется для лечения шизофрении с 1996 года. По спектру фармакологического действия он очень близок к клозапину — оланзапин эффективно блокирует дофаминовые (как D1, так и D2), а также серотониновые (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆) рецепторы, α₁-адренорецепторы, гистаминовые (H1) и мускариновые (M1) рецепторы. Но, в отличие от клозапина, он относительно слабо действует на серотониновые рецепторы, а также на α₂-адренорецепторы и остальные холинорецепторы. Как клозапин, рисперидон и другие атипичные нейролептики, оланзапин имеет более высокое сродство к 5-HT_{2A}-рецепторам, чем к дофаминовым D2-рецепторам. Как и клозапин, он блокирует деполяризацию дофаминергических нейронов группы A10, но не группы A9. Каталепсию и дистонию у подопытных животных вызывают только высокие дозы препарата (Tamminga, Kane, 1997).

Благодаря своим фармакологическим свойствам оланзапин даже при применении в высоких дозах значительно реже вызывает экстрапирамидные побочные эффекты, чем типичные нейролептики. Кроме того, оланзапин практически не влияет на уровень пролактина в крови и, по-видимому, не вызывает каких-либо побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе тахикардию. Однако оланзапин способен вызывать сонливость, головокружение, сухость во рту, запор, умеренное увеличение массы тела.

При передозировке возможны седативный эффект, токсическое холинолитическое действие (включая тахикардию и делирий), эпилептические припадки, артериальная гипотензия, экстрапирамидные нарушения. К настоящему времени нет достаточных данных, чтобы оценить опасность летального исхода при передозировке.

Кветиапин. Кветиапин слабо блокирует дофаминовые D1- и D2-рецепторы, а также серотониновые 5-HT_{2A} и 5-HT_{1C}-рецепторы, но его сродство к 5-HT_{2A}-рецепторам выше, чем к дофаминовым D2-рецепторам. Кроме того, он способен блокировать α₁- и α₂-адренорецепторы, но не проявляет антихолинергических свойств. Кветиапин не приводит к активации c-fos в дорсальном стриатуме и в терапевтических дозах не

вызывает каталепсию и дистонию у подопытных животных. На фоне приема кветиапина не возникают существенные экстрапирамидные нарушения, в том числе акатизия. Но при этом он может вызывать сонливость, головную боль, преходящее повышение уровня печеночных трансаминаз, увеличение массы тела. Кветиапин не вызывает увеличения уровня пролактина в плазме.

Зипразидон. Зипразидон обладает уникальным профилем фармакологического действия. Будучи мощным антагонистом 5-HT_{2A}- и дофаминовых D2-рецепторов, зипразидон является также активным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина. Хотя зипразидон блокирует деполяризацию не только A9-, но A10-дофаминергических нейронов, у подопытных животных в больших дозах он способен вызывать только каталепсию. На фоне приема зипразидона не отмечено экстрапирамидных побочных эффектов.

В настоящее время на ранней стадии разработки находится еще целый ряд новых нейролептиков. Препараты следующего поколения, возможно, будут обладать иным механизмом действия (например, будут частичными агонистами глицинового участка NMDA-рецепторного комплекса) и окажутся способными влиять на различные проявления шизофрении, в том числе и на негативные симптомы.

Начальное лечение острого психотического эпизода

При первом психотическом эпизоде, а также в том случае, когда больному ранее не проводилась длительная (более 1 года) антипсихотическая терапия, лечение целесообразно начинать с нейролептика нового поколения. На сегодняшний день к препаратам выбора следует отнести рисперидон, оланзапин, кветиапин и сертиндол. Рисперидон рекомендуют назначить в дозе 1–4 мг один раз в день (перед сном), максимальная доза — 6 мг/сут. Лечение оланзапином следует начинать с дозы 10 мг один раз в день (перед сном), затем при необходимости ее в течение недели увеличивают до 20–25 мг/сут. Сертиндол первоначально назначают в дозе 12 мг один раз в день, затем ее увеличивают до 20–24 мг (все дозу принимают однократно перед сном). Лечение кветиапином начинают с дозы 75 мг, затем ее увеличивают до 150–300 мг 2 раза в день (суточная доза составляет 300–600 мг/сут).

Начальный этап лечения длится три недели. При хорошей реакции на лечение и в отсутствие осложнений прием препарата в эффективной дозе продолжают в течение 6–12 месяцев. К этому моменту следует оценить необходимость дальнейшей антипсихотической терапии. За это время во вновь возникших случаях можно уточнить диагноз. При хроническом течении шизофрении, вероятнее всего, потребуются длительная поддерживающая терапия.

Если ранее больному назначался типичный нейролептик, который был эффективным и хорошо им переносился, то прием этого препарата следует возобновить. Из типичных нейролептиков чаще всего используют галоперидол (5–15 мг/сут) и флуфеназин (4–15 мг/сут), которые в указанных дозах, как правило, не вызывают серьезных побочных эффектов. Больным, которым ранее помогали препараты с более слабым антипсихотическим действием (например, перфеназин или хлорпромазин), можно повторно назначить эти же средства. В связи с высоким риском экстрапирамидных

побочных эффектов типичные нейролептики в настоящее время не рассматриваются как препараты первого выбора у больных с впервые диагностированной шизофренией.

Возбуждение и инсомния. Зачастую сразу после госпитализации у больных отмечаются возбуждение и враждебность. Обычно возбуждение удается ослабить, поместив больного в спокойную, контролируемую среду. Дополнительно для успокоения больного можно назначить лоразепам (0,5–2 мг), обладающий анксиолитическим и снотворным действием. Лоразепам обычно используют в течение короткого времени, необходимого для нормализации поведения больного. Большинство пациентов благоприятно реагируют на спокойную и размеренную обстановку, необходимость назначения лоразепама сохраняется лишь в течение 1–2 дней. Если бензодиазепины короткого действия противопоказаны, то для подавления возбуждения используют нейролептики в относительно высокой дозе — например, галоперидол (1–5 мг внутрь или 1–2 мг внутримышечно) или дроперидол (1–2 мг внутримышечно). Эти препараты следует относить к резервным из-за возможности развития экстрапирамидных нарушений, в том числе дистонии. Дроперидол следует вводить только при наличии условий для экстренной коррекции возможной сердечно-сосудистой дисфункции, так как этот препарат, хотя и редко, но способен вызвать угрожающий жизни коллапс. Так же, как и лоразепам, эти препараты назначают на ограниченный срок (первые 1–2 дня госпитализации).

Второе осложнение острого психотического эпизода, которое часто требует коррекции, — это нарушение сна. Препаратом выбора и в этом случае являются бензодиазепины (например, лоразепам). Если они противопоказаны, то в качестве снотворного можно использовать дифенилгидрамин или хлоралгидрат. Назначение снотворных также следует ограничить по времени, так как в течение 1–2 недель после начала острого психотического эпизода обычно происходит нормализация сна.

Экстрапирамидные нарушения. Экстрапирамидные нарушения — одно из самых серьезных осложнений нейролептической терапии. Они могут быть представлены симптомами паркинсонизма, акатизии и дистонии, появляющимися быстро или постепенно. При применении нейролептиков нового поколения вероятность развития лекарственного паркинсонизма сведена к минимуму. Однако только клозапин, являясь эффективным антипсихотическим средством, практически никогда не вызывает паркинсонизма. Тем не менее из-за опасности агранулоцитоза его не рекомендуют использовать как препарат первого выбора. Другие атипичные нейролептики (рисперидон, оланзапин, сертиндол и кветиапин), хотя и реже вызывают экстрапирамидные нарушения, чем типичные нейролептики, все же способны вызывать паркинсонизм, особенно в высоких дозах. Поэтому при применении этих средств важно не превышать обычно рекомендуемые дозы и регулярно контролировать состояние больных.

Одно из самых важных достоинств атипичных нейролептиков заключается в том, что симптомы лекарственного паркинсонизма можно устранить снижением дозы препарата, не жертвуя при этом антипсихотическим эффектом. Если нарастающие симптомы паркинсонизма в значительной степени ограничивают жизнедеятельность больного, то для их коррекции следует назначить быстродействующие противопаркинсонические препараты, например, дифенгидрамин или бензотропин. Их исполь-

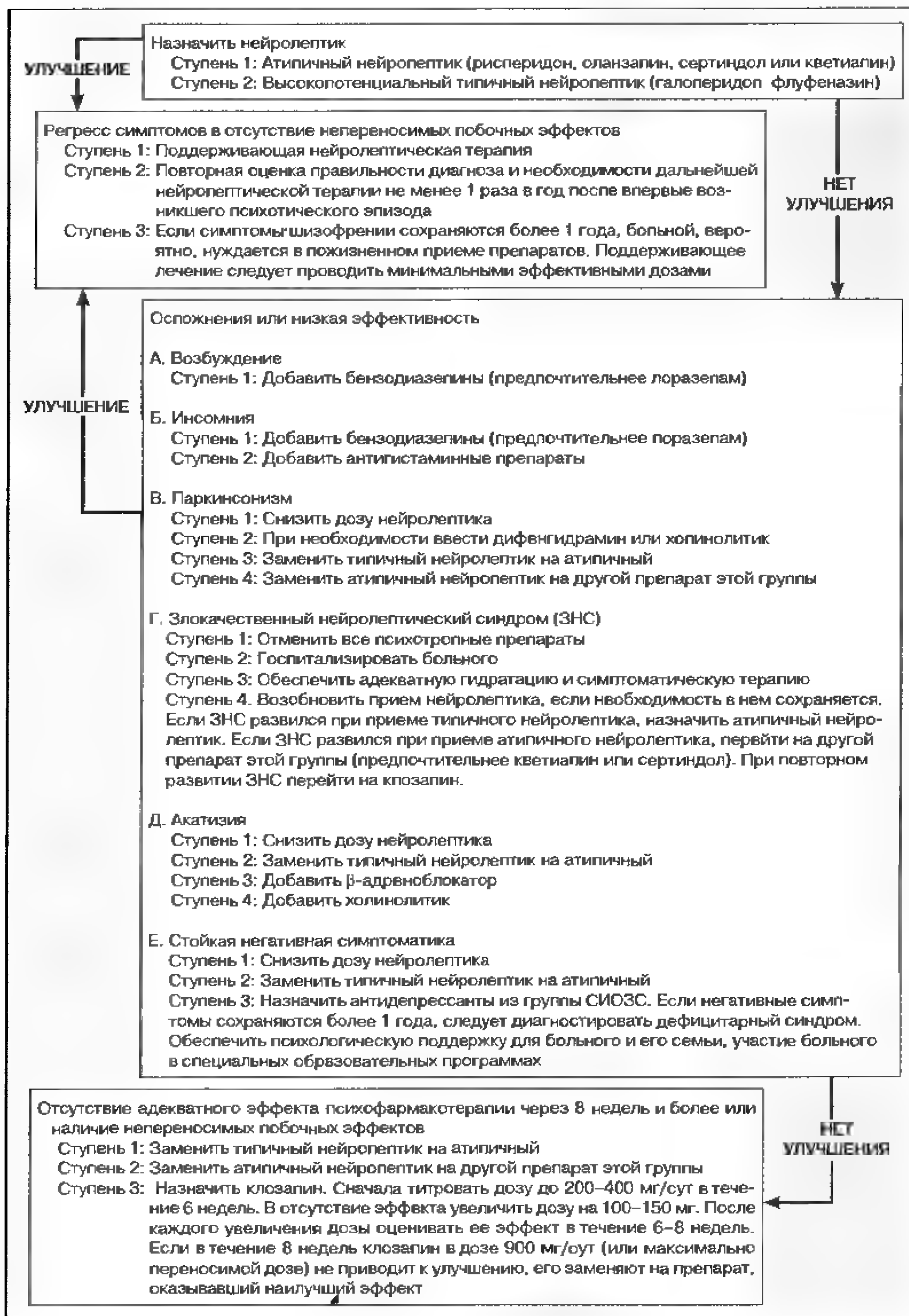


Рис. 2.2. Алгоритм лечения впервые возникшего или повторного психотического эпизода

зование также снижает вероятность развития острой дистонической реакции. Тем не менее основной метод коррекции симптомов паркинсонизма у больного, принимающего атипичный нейролептик, — снижение дозы препарата, а противопаркинсоническое средство назначают лишь на ограниченное время.

Паркинсонизм, развившийся на фоне приема типичных нейролептиков, обычно бывает более выраженным и стойким. При этом основным методом его коррекции также является снижение дозы нейролептика, что в большинстве случаев приносит необходимый эффект. Противопаркинсонический препарат может быть полезен, однако, по возможности, его следует применять лишь в острых ситуациях. Если паркинсонизм или иной экстрапирамидный побочный эффект развились на фоне длительного приема типичного нейролептика и не уменьшаются при снижении его дозы, то следует перейти на прием атипичного нейролептика. Если же стойкий паркинсонизм развился при лечении атипичным нейролептиком, то следует перейти на прием другого препарата из этой же группы. Если указанные меры оказались неэффективными, то можно назначить клозапин.

Акатизия. Акатизия может сочетаться с другими экстрапирамидными синдромами. Акатизия вызывается как атипичными, так и типичными нейролептиками. Коррекцию этого осложнения проводят снижением дозы нейролептика и дополнительным назначением β -адреноблокаторов. В некоторых случаях необходима смена препарата на нейролептик другого класса. Клозапин может уменьшать акатизию, резистентную к другим методам лечения.

Поддерживающая фармакотерапия шизофрении

После регресса симптомов и стабилизации состояния больного проводят длительную поддерживающую терапию, с тем чтобы не допустить усиления симптомов или развития нового обострения. Лечение на этом этапе, как правило, проводится амбулаторно, поэтому важно свести к минимуму побочные эффекты и добиться точного следования больным лечебным рекомендациям. В этой фазе лечения особую значимость приобретают такие аспекты, как качество жизни и экономическая эффективность лечения. Достижение этих целей возможно лишь при условии эффективной психосоциальной реабилитации, сочетающейся с фармакотерапией (Hogarty et al., 1995; Scott, Dixon, 1995; Carpenter, 1996).

Длительная антипсихотическая терапия давно признана наиболее оптимальным подходом к лечению большинства больных шизофренией (Carpenter, 1996; Kane, 1996). Контролируемые исследования показывают, что при использовании нейролептиков обострения развиваются в три раза реже, чем при приеме плацебо (Baldessarini et al., 1990; Davis et al., 1993). В течение многих лет для поддерживающей терапии использовались высокие дозы нейролептиков (эквивалентные 600–1200 мг хлорпромазина). На фоне этого подхода частота рецидивов и повторных госпитализаций в 60–80-х годах прошлого века снизилась, но оставалась весьма значительной. Эффективность лечения пытались повысить, назначая очень высокие дозы. Однако контролируемые исследования показали отсутствие преимуществ этой тактики (Baldessarini et al., 1988; Baldessarini et al., 1990; Bollini et al., 1994). К тому же

при назначении высоких доз повышалась частота поздней дискинезии, а готовность больных к сотрудничеству (комплаентность) снижалась.

Чтобы улучшить комплаентность, были выпущены длительно действующие препараты-депо флуфеназина и галоперидола, в которых активное вещество было связано с липидом деканоатом. Препараты вводят внутримышечно. Одна инъекция обеспечивает стабильный уровень препарата в крови в течение 4 недель. В клинических испытаниях препараты-депо обеспечили более высокий уровень предупреждения рецидивов, чем пероральные средства (Davis et al., 1993). В связи с этим многие специалисты полагают, что препараты-депо используют в США недостаточно широко.

Установлено, что если доза нейролептика превышает значение, эквивалентное 375 мг хлорпромазина, то эффективность поддерживающей терапии не увеличивается (Bollini et al., 1994). При этом примерно у половины больных минимальная эффективная доза эквивалентна примерно 50–150 мг хлорпромазина (Baldessarini et al., 1988). Согласно современным рекомендациям, стандартная поддерживающая доза должна быть эквивалентной 300–600 мг хлорпромазина (Baldessarini et al., 1988; Lehman et al., 1998).

В последнее десятилетие были опробованы различные способы с целью изменить соотношение риска и эффективности поддерживающей терапии в более благоприятную сторону. Оказалось, что при значительном снижении поддерживающей дозы можно уменьшить риск побочных эффектов, повысить комплаентность и при этом сохранить терапевтический эффект по большинству параметров. Результаты этих исследований вызвали широкий интерес и привели к изменениям в практике лечения (Dixon et al., 1995; Carpenter, 1996; Kane, 1996). При длительном приеме нейролептика в дозе, составлявшей 10% от стандартной, частота обострений увеличивалась, но степень социальной адаптации больного была выше, а риск побочных эффектов — ниже. При назначении дозы, составлявшей 20% от стандартной, частота обострений также была выше, но они были менее выраженными. Причем эти обострения можно было лечить амбулаторно, дополнительно назначая прием препарата внутрь. При этом уменьшались и другие проявления заболевания, в том числе негативные симптомы.

Схожие результаты были получены и в том случае, когда больным не проводилось поддерживающее лечение и лишь при первых симптомах рецидива начиналась интенсивная антипсихотическая терапия. Однако эта схема оказалась более обременительной как для больных, так и для психиатров, а ее результаты — в целом не столь убедительными, как при поддерживающей терапии малыми дозами. В одном из исследований, где напрямую сравнивалась эффективность поддерживающей терапии стандартными и малыми дозами и терапии, проводимой только при появлении симптомов, было показано, что при постоянном приеме низкой дозы суммарная доза препарата (за период исследования) оказывается меньше, а частота рецидивов психотической симптоматики ниже, чем при лечении только обострений. Однако обе этих схемы уменьшали воздействие антипсихотических средств на пациента и выраженность негативной симптоматики по сравнению с поддерживающей терапией стандартными дозами. Тем не менее к концу двухлетнего периода исследования частота обострений в группах с альтернативными подходами была выше, чем у больных, находившихся на поддерживающей терапии стандартными дозами, однако по выраженности психотической симптоматики существенных различий не было.

Приведенные данные позволяют сформулировать следующие рекомендации.

- 1) Для большинства больных оптимальна длительная поддерживающая терапия с применением постоянных доз нейролептика.

- 2) Дозы типичных нейролептиков должны быть существенно ниже, чем принятые ранее (600–1000 мг хлорпромазина). В настоящее время принято использовать дозы 200–400 мг, а у многих больных эффективны дозы 150–300 мг (в хлорпромазиновом эквиваленте).
- 3) Препараты-депо улучшают комплаентность больных, согласных на этот вид лечения. Наибольший опыт поддерживающей терапии малыми дозами получен при использовании препаратов-депо. При возможности регулярного наблюдения за больными 12,5 мг флуфеназина деканоата вводят один раз в 2–3 недели, а 25–50 мг галоперидола деканоата — один раз в 4 недели, респеридон (конста), 25–75 мг — один раз в 2 недели. Эти дозы обеспечивают необходимый эффект у большинства больных. При периодическом обострении психоза возможно дополнительное назначение нейролептика внутрь на нескольких недель.
- 4) У больных, отказывающихся от длительного приема нейролептиков, а также при длительной ремиссии после единственного психотического эпизода терапия проводится только при обострении.
- 5) Стойкие побочные эффекты — показание к снижению дозы.
- 6) Появление первых симптомов поздней дискинезии — показание к отмене поддерживающей терапии (с возобновлением приема нейролептика только при обострении психоза), значительному снижению дозы нейролептика или его замене клозапином.

Указанные рекомендации, возможно, будут пересмотрены после того, как появятся результаты исследований поддерживающей терапии нейролептиками нового поколения. Уже есть сведения о более высокой эффективности клозапина в предупреждении обострений у хронических пациентов, резистентных к типичным нейролептикам (Essock et al., 1996). Относительный риск экстрапирамидных побочных эффектов позволяет рассчитывать, что больные будут лучше следовать рекомендациям врача, и это позволит повысить эффективность лечения. Однако в отношении нейролептиков нового поколения пока неясно, позволяет ли снижение их дозы оптимизировать соотношение риска и эффективности. С другой стороны, важно сравнить результаты поддерживающей терапии атипичными нейролептиками и низкими дозами типичных нейролептиков. Лечение респеридоном в дозе 4 мг/сут будет иметь несомненные преимущества перед назначением галоперидола в дозе 15–20 мг/сут. Но остается неясным — сохранятся ли эти преимущества, если сравнение будут проводить с галоперидолом в дозе 4–6 мг/сут или флуфеназином деканоатом в дозе 12,5 мг один раз в три недели. На выбор препарата, несомненно, повлияет и соотношение стоимости и эффективности.

Резистентность к лечению

Частичный или неадекватный эффект лечения — одна из наиболее трудных проблем фармакотерапии шизофрении. В прошлом для преодоления резистентности к лечению варьировали дозой препарата или назначали дополнительные средства, такие

как соли лития, антиконвульсанты или бензодиазепины. С появлением клозапина в лечении такого рода больных более широко стали применяться нейролептики нового поколения. Это связано с тем, что атипичные нейролептики более эффективны или значительно реже вызывают побочные эффекты, чем традиционные препараты.

Под резистентностью к терапии понимают сохранение психотической симптоматики (искаженное восприятие реальности и дезорганизация поведения) и связанных с нею расстройств, несмотря на адекватную фармакотерапию.

Типичные нейролептики

Типичные нейролептики долгое время оставались препаратами выбора для лечения шизофрении. По своей эффективности они считаются равнозначными. Только в одном из более чем 100 сравнительных исследований были обнаружены различия в эффективности (Klein, Davis, 1969; Janicak et al., 1993). В контролируемых исследованиях менее чем у 5% больных, резистентных к одному из типичных нейролептиков, удавалось добиться успеха путем его замены на другой традиционный препарат (Kane et al., 1988; Breier et al., 1994). При выборе препарата руководствовались, главным образом, стремлением уменьшить риск побочных эффектов и получить возможность варьировать дозу. Высокопотенциальные средства, такие как галоперидол и флуфеназин, чаще вызывают экстрапирамидные побочные эффекты, но реже являются причиной сонливости и ортостатической гипотензии, чем низкопотенциальные средства, например, хлорпромазин и тиоридазин. Галоперидол и флуфеназин — единственные нейролептики, существующие в виде препаратов-депо для парентерального введения. Они позволяют улучшить комплаентность и иногда — получить более выраженный эффект.

Выбор нейролептика у конкретного больного зависит от эффективности и переносимости препаратов, которые ему назначались ранее. В отсутствие клинического улучшения после трех недель лечения нужно проверить, следует ли больной назначенной схеме лечения, измерив уровень препарата в крови. Если больной добросовестно принимает препарат, то в отсутствие заметного улучшения после 4–8 недель следует подумать о смене препарата.

Атипичные нейролептики

При неэффективности типичных нейролептиков препаратами выбора становятся атипичные нейролептики. Из этой группы чаще всего применяют четыре препарата: клозапин, рисперидон, оланзапин и кветиапин.

Клозапин. Рекомендуют применять в том случае, когда с помощью типичных нейролептиков не удастся добиться нужного эффекта, либо из-за малой эффективности препарата, либо из-за тяжелых побочных эффектов. Клозапин остается единственным препаратом, чья способность преодолевать резистентность к лечению шизофрении, установленная в соответствии со строгими критериями, считается доказанной (Christison et al., 1991; Barnes, McEvedy, 1996).

Несмотря на существенную клиническую эффективность клозапина, не у всех больных его применение приводит к улучшению социальной адаптации и снижению затрат на содержание больных (Zito et al., 1993), особенно на первом году терапии (Essock et al., 1996). Частично это можно объяснить тем, что клозапин обычно назначают больным, которые трудно поддаются лечению и длительное время проводят в психиатрических стационарах (Safferman et al., 1991). К тому же он используется ограниченным кругом психиатров, которые привыкли с ним работать. Другие исследования показывают, что длительное лечение клозапином является рентабельным с точки зрения соотношения стоимость-эффективность (Rosenheck et al., 1997).

Оптимальная стратегия применения клозапина — постепенное наращивание дозы. Эффекта можно ожидать при приеме препарата в дозе 200–600 мг/сут. Только при хорошей переносимости препарата дозу можно наращивать выше 600 мг/сут. Не рекомендуется увеличивать дозу клозапина при появлении миоклонических подергиваний, которые могут служить предвестниками эпилептических припадков (Bak et al., 1995). У больных, реагирующих на клозапин, улучшение обычно наступает в течение 8 недель после достижения оптимальной дозы (Conley et al., 1997).

Рисперидон. Рисперидон эффективно подавляет позитивные симптомы шизофрении (Chouinard et al., 1993; Marder and Meibach, 1994). Кроме того, при назначении препарата в дозе до 6 мг/сут риск развития экстрапирамидных нарушений не выше, чем у плацебо. Однако в дозе 10 мг/сут и выше препарат вызывает экстрапирамидные нарушения, причем этот побочный эффект имеет дозозависимый характер. Таким образом, низкие и высокие дозы рисперидона могут иметь различный клинический эффект. Нет доказательств, что высокие дозы рисперидона (8 мг/сут и выше) более эффективны, поэтому для большинства больных оптимальной считается доза от 2 до 6 мг/сут.

Хотя есть данные о том, что рисперидон более эффективен, чем галоперидол (Marder, Meibach, 1994), остается открытым вопрос, имеет ли он преимущества перед типичными нейролептиками при резистентности шизофрении к лечению, установленной согласно четким критериям. Хотя сообщалось о случаях, когда рисперидон улучшал состояние пациентов, которые до этого плохо поддавались лечению (Chouinard et al., 1994; Kesk et al., 1995), эти исследования имели открытый или ретроспективный характер и не были контролируемы.

В одном из таких исследований было показано, что при лечении хронических больных рисперидон по эффективности не уступает клозапину (Klieser et al., 1995). Однако в этой работе больные не были разделены по признаку резистентности к терапии, к тому же исследование не было достаточно обширным, чтобы корректно сравнить эффективность двух препаратов.

Считается твердо установленным факт, что рисперидон неэффективен у больных, резистентных к клозапину (Lacey et al., 1995; Shore, 1995). Но имеются сообщения о его способности повышать качество жизни и уменьшать длительность госпитализации у больных, резистентных к терапии (Cohen and Underwood, 1994; Lindstrom et al., 1995). Поскольку рисперидон значительно безопаснее клозапина и лучше переносится, чем типичные нейролептики, резистентным больным рекомендуют назначать рисперидон, прежде чем переходить на лечение клозапином.

Оланзапин. Близок к клозапину по фармакологическому действию и эффективен при шизофрении, поддающейся лечению нейролептиками (Tolefsen et al., 1997). Он реже вызывает экстрапирамидные нарушения, чем типичные нейролептики, а акатизия при лечении препаратом возникает с той же частотой, что и при приеме плацебо. В открытом клиническом исследовании оланзапин был эффективен у части больных, достоверно резистентных к антипсихотической терапии (Conley et al., 1996). Однако в двойном слепом исследовании этот результат подтвердить не удалось; отмечено только снижение уровня тревоги и депрессии (Conley et al., 1997). В наиболее эффективной дозе (15–25 мг/сут) оланзапин переносится значительно лучше, чем хлорпромазин. Оланзапин можно назначать больным, резистентным к типичным нейролептикам, но маловероятно, что он существенно улучшит состояние пациентов, резистентных к рисперидону.

Кветиапин. Имеет более высокое сродство к серотониновым (5-HT_{1A}), чем к дофаминовым рецепторам. Это нейролептик с относительно низкой активностью. Наибольший эффект он оказывает в дозе 300–450 мг/сут, как и клозапин (Argvanitis et al., 1996). Препарат более безопасен, чем типичные нейролептики, а вероятность развития экстрапирамидных нарушений (в том числе акатизии) при его применении не выше, чем у плацебо.

При ведении больных, резистентных к терапии, следует иметь в виду следующие положения.

- 1) Резистентность к терапии определяется наличием стойких психотических расстройств или других труднокурабельных психопатологических проявлений.
- 2) Резистентность к терапии представляет собой спектр состояний, и больные, абсолютно резистентные (рефрактерные) к лечению, составляют наиболее тяжелую часть этого спектра.
- 3) Клозапин — наиболее эффективный антипсихотический препарат у больных, резистентных к терапии.
- 4) Хотя нейролептики нового поколения более безопасны, чем клозапин и типичные нейролептики, их эффективность у больных, резистентных к лечению, окончательно не определена.

Альтернативные методы лечения

Если препараты нового поколения не смогли преодолеть резистентность к лечению, прибегают к альтернативным методам терапии. К ним относятся вспомогательные препараты, резерпин и электросудорожная терапия (ЭСТ). Поскольку эффективность этих методов не может считаться доказанной, они могут использоваться только в определенных ситуациях.

Препараты лития. Добавление препарата лития позволяет у части больных с шизофренией преодолеть резистентность к лечению (Small et al., 1975; Growe et al., 1979; Carmen et al., 1981;

Kane, Marder, 1993). Для оценки эффективности применения лития достаточно 4-недельного пробного курса. Хотя литий более эффективен у больных с аффективными расстройствами, его назначение дает положительный результат и у других категорий больных (Delva, Letemendia, 1986). По некоторым данным, литий уменьшает враждебность у резистентных больных и может быть особенно полезен при возбуждении (Christison et al., 1991).

Хотя исследования эффективности лития (в качестве вспомогательного препарата) у больных с резистентной шизофренией дали положительные результаты, они были проведены на небольших группах пациентов (Kane, 1996). Поэтому эффективность лития не может считаться доказанной (Johns, Thompson, 1995). Следует с осторожностью использовать комбинацию препарата лития с типичным нейролептиком или клозапином ввиду опасности делирия и энцефалопатии (Barnes, McEvedy, 1996).

Антиконвульсанты. Карбамазепин и вальпроевая кислота эффективны при биполярном аффективном расстройстве с психотическими проявлениями (Post, 1990; Freeman et al., 1992). Однако их в качестве вспомогательного средства часто используют и при шизофрении. В нескольких контролируемых исследованиях была показана несомненная эффективность карбамазепина в качестве вспомогательного средства у больных шизофренией (Simhandl, Meszaros, 1992), однако в эти исследования было включено небольшое число больных. Положительные изменения, в основном, были умеренными и больше касались таких сфер, как поведение и социальная приспособляемость. Карбамазепин не может служить альтернативой нейролептикам, так как не способен предотвращать рецидивы шизофрении (Carpenter et al., 1991).

Карбамазепин следует использовать с осторожностью, так как он может вызвать дезориентацию, атаксию и агранулоцитоз. Кроме того, карбамазепин способен снизить концентрацию галоперидола в крови примерно на 50%. Ввиду опасности токсического гепатита осторожность нужно соблюдать и при назначении вальпроевой кислоты (PDR, 1996).

Бензодиазепины. Имеется несколько сообщений о применении бензодиазепинов в качестве вспомогательного средства при резистентной к лечению шизофрении. Получены неоднозначные результаты: в некоторых исследованиях с двойным слепым контролем показан положительный эффект бензодиазепинов (Wolkowitz et al., 1986), в других их применение было неэффективным (Pato et al., 1989). Поскольку у больных шизофренией часто отмечаются раздражительность и тревога, неудивительно, что им часто назначают бензодиазепины. Но следует соблюдать осторожность при назначении этих препаратов, так как их применение может повлечь за собой постоянную сонливость, утомляемость, атаксию, лекарственную зависимость, поведенческую расторможенность (Pato et al., 1989). Кроме того, бензодиазепины могут потенцировать токсический эффект клозапина (Meltzer et al., 1989). Анксиолитики при шизофрении применяют в основном для купирования возбуждения или лечения продромальных симптомов (ранних симптомов рецидива) у пациентов, отказывающихся принимать нейролептики.

Антидепрессанты. У многих больных шизофренией во время острого эпизода отмечаются проявления депрессии, а в хронической фазе они часто деморализованы. Нейролептики могут усиливать симптомы депрессии. В прошлом антидепрессанты редко использовали при шизофрении, опасаясь, что они могут спровоцировать психоз. Вероятность этого, по-видимому, незначительна. В целом, эффективность антидепрессантов у большинства больных шизофренией весьма умеренная, они не устраняют состояние деморализации. Тем не менее больным со стойкой депрессией или депрессивным эпизодом, возникающими отдельно от психотических нарушений, следует назначать антидепрессанты в минимальных эффективных дозах. Есть данные о способности клозапина положительно влиять на подавленное настроение и снижать риск суицида (Meltzer, 1994).

ДРУГИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Хотя несколько исследований, проведенных в прошлые годы, показали положительный эффект β -адреноблокаторов и резерпина при резистентной к лечению шизофрении (Conley et al., 1997), контролируемых испытаний этих препаратов с применением современных диагностических критериев не проводилось. Таким образом, практически нет данных, свидетельствующих об эффективности длительной терапии хотя бы одним из этих препаратов.

Не проводились также контролируемые испытания ЭСТ при резистентной к лечению шизофрении. До введения клозапина было проведено несколько исследований ЭСТ, показавших, что она может быть эффективной у больных, резистентных к лекарственной терапии (Friedel et al., 1997), хотя этот эффект был более выражен у пациентов с небольшой давностью заболевания (Small, 1985). В двух открытых исследованиях показано, что ЭСТ может оказать некоторое положительное действие у больных, резистентных к клозапину (Benatov et al., 1996; Remington et al., 1996). Однако не сообщалось о стойкости полученного результата и долговременной эффективности ЭСТ.

Чтобы повысить эффективность антипсихотической фармакотерапии, нужно следовать указанным ниже принципам.

- 1) Точное определение терапевтической мишени — симптомов, на коррекцию которых будет направлено лечение. Нейролептики более эффективны в лечении позитивных симптомов шизофрении, к которым относятся галлюцинации, бред, расстройства мышления и неадекватное поведение. Препараты нового поколения могут влиять и на негативные симптомы, такие как социальная изоляция, замкнутость и притупление аффекта, особенно если они вызываются типичными нейролептиками. Клозапин особенно эффективен при лечении враждебно настроенных, агрессивных больных с психозом. Выбор терапевтической мишени позволяет более четко оценить эффективность препарата.
- 2) Оценить эффективность нейролептика можно только после назначения его в оптимальных дозах в течение достаточно длительного времени. Это правило особенно важно соблюдать перед включением в схему лечения вспомогательных препаратов. Иначе в последующем могут возникнуть непреодолимые трудности при подборе оптимальной терапии. Типичные нейролептики часто назначают в слишком высокой дозе, что негативно сказывается на эффективности лечения (даже при остром психозе) из-за побочных эффектов и низкой комплаентности больных.
- 3) Следует иметь в виду, что причиной кажущейся резистентности к лечению могут быть плохая переносимость препарата, несоблюдение схемы лечения (некомплаентность). Неадекватная социальная поддержка или отсутствие психосоциальной помощи могут создавать видимость резистентности к лечению. Поэтому прежде, чем признавать тот или иной препарат неэффективным, следует исключить указанные факторы. Хотя для большинства нейролептиков диапазон терапевтических доз точно не установлен, измерение концентрации препарата

в крови может быть полезным, так как помогает проверить, регулярно ли больной принимает препарат.

- 4) Необходимо точно оценить эффективность монотерапии тем или иным препаратом, прежде чем переходить к комбинации препаратов. Врач часто старается (иногда под внешним давлением) подобрать такое лечение, которое бы быстро избавило пациента от всех его психопатологических проявлений. Но следует помнить, что способность усиливать эффективность нейролептической терапии не доказана ни для одного из вспомогательных средств. Враждебность, раздражительность, инсомния, замкнутость могут быть следствием психоза и могут регрессировать только на фоне успешной антипсихотической терапии.
- 5) Выбор препарата проводят с учетом риска экстрапирамидных побочных эффектов. Нейролептики нового поколения эффективны в дозах, не вызывающих экстрапирамидных осложнений у большинства больных. Это позволяет избежать стойких побочных эффектов, которые бывают причиной низкой эффективности лечения.
- 6) Важно поддерживать позитивный терапевтический настрой. С каждым годом выбор антипсихотических препаратов становится все более широким. Нужно поддерживать в больном веру в то, что даже при самом тяжелом психическом недуге эффективное лечение будет найдено.
- 7) Следует обращать максимальное внимание на социально-психологические факторы, ограждая больного от стресса, способствуя адекватному пониманию больным и его семьей природы заболевания — это существенно повышает эффективность лечения.

Атипичные нейролептики имеют иной механизм действия, чем типичные препараты, поэтому врачи должны максимально использовать особенности действия различных групп препаратов, пытаясь помочь больным, резистентным к терапии. На сегодняшний день клозапин — единственный препарат, способный преодолевать терапевтическую резистентность. Определить эффективность других препаратов нового поколения в лечении шизофрении, резистентной к терапии, надлежит в хорошо спланированных исследованиях с двойным слепым контролем и применением четких критериев отбора больных.

Негативные симптомы

Хотя в большинстве случаев терапевтической резистентности акцент делается на стойкости позитивных симптомов, все в большей степени осознается важность проблем, связанных со стойкими негативными симптомами. В исследованиях с двойным слепым контролем было показано, что клозапин и другие нейролептики нового поколения (рисперидон, оланзапин, кветиапин) более эффективно действуют на негативную симптоматику, чем типичные нейролептики (Kane et al., 1988; Marder, Meibach, 1994; Tollefson et al., 1997; Tamminga et al., in press). Но остается неясным, действуют ли эти препараты непосредственно на первичные негативные симпто-

мы шизофрении или же этот эффект объясняется ослаблением других симптомов (Meltzer, 1994; Carpenter et al., 1995).

Коморбидные состояния

Депрессия. У многих больных шизофренией, которых лечат типичными нейролептиками, развиваются стойкие симптомы депрессии после выхода из обострения. В этих случаях нужно попытаться выявить у больного экстрапирамидные побочные эффекты, оценить выраженность негативных симптомов и эффективность лечения. Если эти причины подавленного настроения будут исключены, то диагностируют «постпсихотическую депрессию» и назначают антидепрессанты. Препаратами выбора в этих случаях являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), поскольку, в отличие от трициклических антидепрессантов, они лишены холинолитического действия, которое может затруднить выздоровление пациента и уход за ним. Кроме того, при передозировке СИОЗС опасность летального исхода ниже, чем у традиционных антидепрессантов.

Наркомания. У многих больных, длительно болеющих шизофренией или шизофреноподобными психозами, развивается наркомания. Этим больным необходимо своевременно распознавать и лечить. У многих из них эффективна программа «12 шагов». Важно ее сочетать с приемом антипсихотических препаратов, помогающих поддерживать у больных ремиссию. Так как злоупотребление наркотическими веществами увеличивает риск развития поздней дискинезии, этим больным следует по возможности назначать атипичные нейролептики.

Психогенная полидипсия. Больные с хроническими психозами часто страдают психогенной полидипсией. Это расстройство, по-видимому, возникает вторично, вследствие нарушения функционирования в головном мозге механизмов, подавляющих чувство жажды, и часто не поддается поведенческой терапии. Психогенная полидипсия — потенциально опасное осложнение, так как может привести к нарушению функции почек и сердца. В этом случае препаратом выбора являются нейролептики с минимальным холинолитическим действием, например, рисперидон или сертиндол. При отсутствии эффекта возможно назначение клозапина, который может быть полезен при хронической психогенной полидипсии, уменьшая, с одной стороны, психотические симптомы, а с другой — потребление воды.

Несоблюдение больным предписаний врача (некомплаентность больных). Больным, длительно страдающим шизофренией и шизофреноподобными психозами, бывает трудно выполнять предписания врача. Поскольку многие из них не в состоянии адекватно оценить свое состояние, со временем они часто перестают выполнять назначения врача. Причиной несоблюдения назначений могут быть побочные эффекты и отсутствие очевидного для больного эффекта лечения. Если есть подозрения, что больной перестал соблюдать схему лечения, нужно подвергнуть его тщательному обследованию, чтобы выявить даже минимальные проявления экстрапирамидных нарушений и акатизии. Нередко эти симптомы, мало заметные при осмотре, могут

очень сильно беспокоить больного. Их активная терапия существенно повышает комплаентность. Чтобы избежать развития экстрапирамидных нарушений, может потребоваться осторожная коррекция дозы нейролептика, позволяющая сохранить антипсихотический эффект, но свести к минимуму побочные эффекты. Из препаратов нового поколения наименьший риск экстрапирамидных осложнений, помимо клозапина, характерен для сертиндола и кветиапина. Оланзапин и рисперидон могут вызывать экстрапирамидные нарушения (хотя и в меньшей степени, чем типичные нейролептики), что требует регулярного контроля за состоянием больных. В частности, вероятность развития экстрапирамидных осложнений при применении рисперидона становится существенной, если его доза превышает 8 мг/сут (Marder, Meibach, 1994).

Если больные не выполняют рекомендаций, несмотря на отсутствие побочных эффектов, рекомендуют назначить препарат-депо. В настоящее время используют два таких препарата — галоперидола деканоат и флуфеназина деканоат. Галоперидола деканоат назначают в дозе 25–100 мг внутримышечно один раз в 4 недели. Хотя лечение иногда начинают с более высокой дозы, переносимость препарата выше, если его доза не превышает 100 мг. Флуфеназина деканоат назначают в дозе 25–50 мг внутримышечно один раз в 3–4 недели. При использовании препаратов-депо необходимо внимательно обследовать больного на наличие экстрапирамидных нарушений и попытаться найти минимальную эффективную дозу (Schooler, 1996).

Стойкие побочные эффекты. Если у больного развились стойкая брадикинезия или мышечная ригидность, доза нейролептика, по-видимому, слишком велика и ее нужно снизить. Если указанные симптомы сохраняются после снижения дозы, следует заменить препарат, принимаемый больным, на нейролептик другого класса. Если больного лечат типичным нейролептиком, рекомендуют перейти на один из атипичных препаратов. Брадикинезия и мышечная ригидность могут регрессировать в течение нескольких месяцев после отмены типичного нейролептика, так как препарат продолжает медленно высвобождаться из «депо». Поэтому важно разъяснить больному, что после перехода на новый препарат улучшения можно ожидать только через несколько недель.

Аналогичным образом при стойкой акатизии следует попытаться снизить дозу принимаемого нейролептика, но прежде — выяснить, не превышает ли она минимальную эффективную дозу. Если акатизия сохраняется, может помочь добавление пропранолола или другого β -адреноблокатора. Иногда имеет смысл перейти на антипсихотический препарат другого класса, в том числе и с одного атипичного нейролептика на другой. Если и таким образом не удастся скорректировать акатизию, то целесообразно назначение клозапина.

Больные, принимающие нейролептики, нередко испытывают проблемы в сексуальной сфере, например, у них отмечают отсутствие lubricации или импотенция. У женщин могут возникать аменорея или дисменорея; у мужчин, также как и у женщин, возможна галакторея, болезненность и набухание грудных желез. Снижение эрекции и нарушение lubricации, болезненный половой акт могут объясняться и приемом препаратов с выраженной холинолитической активностью — с этими осложнениями удастся справиться, снизив дозу или назначив препарат с минимальной

холинолитической активностью. Препараты с выраженными адреноблокирующими свойствами тоже могут вызывать нарушения в половой сфере. Так, сообщалось о нарушении эякуляции на фоне лечения тиоридазином (Tamminga et al., 1997); вероятно, то же может быть вызвано и другими нейролептиками. В подобных случаях так же показано снижение дозы препарата, а при неэффективности этой меры — смена препарата. Набухание и болезненность грудных желез, нарушения менструального цикла могут быть связаны с повышением уровня пролактина, причиной которого является прием нейролептика, эффективно блокирующего дофаминовые рецепторы. Подобные осложнения наблюдаются как при применении типичных нейролептиков, особенно высокопотенциальных препаратов, так и при приеме рисперидона. Хотя в данном случае может помочь снижение дозы препарата, часто оказывается необходимым переход на препарат иного класса.

ЛИТЕРАТУРА

- Arvanitis L.A., Miller B.G., Seroquel Trial Study Group: ICI 204, 636, an atypical antipsychotic: results from a multiple fixed-dose, placebo-controlled trial. Presented at the 32nd Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit, Boca Raton, FL, May 1996.
- Arvanitis L.A., Miller B.G. Multiple fixed doses of «Seroquel» (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol. Psychiatry*. 1997; 42: 233–246.
- Bak T.H., Bauer M., Schaub R.T. et al. Myoclonus in patients treated with clozapine. *J. clin. Psychiatry*. 1995; 56 (9): 418–22.
- Baldessarini R.J., Cohen B.M., Teicher M. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1988; 45: 79–91.
- Baldessarini R.J., Cohen B.M., Teicher M. Pharmacologic treatment. In Levy S.T., Ninan P.T., *Schizophrenia: Treatment of Acute Psychotic Episodes*; Washington DC: American Psychiatric Press; 1990; pp. 61–118.
- Barnes T.R.E., McEvedy C.J.B. Pharmacological treatment strategies in the non-responsive schizophrenic patient. *Intl. Clin. Psycho-pharmacol.* 1996; 11 (2): 67–71.
- Benatov R., Sirota P., Megged S. Neuroleptic-resistant schizophrenia treated with clozapine and АНÒ. *Convulsive Ther.* 1996; 12 (2): 117–121.
- Bieuler E., in Zinkin J. (trans). *Dementia Praecox; or, the Group of Schizophrenias*. New York: International Universities Press, 1950 (original work published 1911).
- Bollini P., Pampallona S., Orza M.J. et al. Antipsychotic drugs: is more worse? A meta-analysis of the published randomized control trials. *Psychol. Med.* 1994; 24: 307–316.
- Breier A., Buchanan R.W., Irish D. et al. Clozapine in schizophrenia outpatients, II: Outcome and long-term response patterns. *Hasp. Commun. Psychiatry*. 1993; 44: 1145–1154.
- Breier A., Buchanan R.W., Kirkpatrick B. et al. Clozapine in schizophrenic outpatients: effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 1994; 151: 20–26.
- Breier A., Su T.-P., Saunders R. et al. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopa-mine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94: 2569–2574.
- Buchanan R.W., Brandes M., Breier A. Treating negative symptoms: pharmacological strategies. In Breier A. *The New Pharmacotherapy of Schizophrenia*, Washington DC: American Psychiatric Press; 179–204.

- Carlsson A., Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1963; 20: 140–144.
- Carmen J.S., Bigelow L.B., Wyatt R.J. Lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic and schizoaffective patients. *Clin. Psychiatry.* 1981; 42: 124–128.
- Carpenter W.T., Buchanan R.W. Schizophrenia. *New. Engl. J. Med.* 1994; 330: 681–690.
- Carpenter W.T., Conley R.R., Buchanan R.W. et al. Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia. *Amer. J. Psychiatry.* 1995; 152: 827–832.
- Carpenter W.T. Maintenance therapy of persons with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry.* 1996; 57 (suppl 9): 10–18.
- Carpenter W.T., Kurz R., Kirkpatrick B. et al. Carbamazepine maintenance treatment in outpatient schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991; 48: 69–72
- Chouinard G., Jones B.D., Remington G. et al. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperi-done and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J. Clin. Psychopharmacol* 1993; 13: 25–40.
- Chouinard G., Vainer J.L., Belanger M.C. et al. Risperidone and clozapine in the treatment of drug-resistant schizophrenia and neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *ProgNeuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1994; 18 (7): 1129–1141.
- Christison G.W., Kirch D.G., Wyatt R.J. When symptoms persist: Choosing among alternative somatic treatments for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1991;17: 217–245.
- Cohen S.A., Underwood M.T. The use of clozapine in a mentally retarded and aggressive population. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (10): 440–444.
- Conley R.R., Carpenter W.T., Tamminga C.A. Time to clozapine response in a standardized trial. *Amer. J. Psychiatry* 1997; 154: 1243–1247.
- Conley R.R., Tamminga C.A., Bartko J. et al. Olanzapine vs. chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Amer. J. Psychiatry*, in press.
- Creese I., Burt D., Snyder S. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 1976;192:481–483.
- Davis J.M., Casper R. Antipsychotic drugs: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1977; 12: 260–282.
- Davis J.M., Janicak P.G., Singla A. et al. Maintenance antipsychotic medication. In Barnes TRE (ed): *Antipsychotic Drugs and Their Side Effects*. New York: Academic Press, 1993; pp. 183–203.
- Delnay J., Deniker P. Le traitement des psychoses par une methode neurolytique derivee de l'hibernotherapie. In Luxembourg MP (ed): *Congres des Medecins Alienistes et Neurologistes de France*. MANF, 1952; pp. 497–502.
- Delva N.J., Letemendia F.J. Lithium treatment in schizophrenia and schizoaffective disorders. In Kerr A, Snaith P (eds): *Contemporary Issues in Schizophrenia*. London: Royal College of Psychiatrists, 1986; pp. 381–396.
- Essock S.M., Hargreaves W.A., Dohm F.A. et al. Clozapine eligibility among state hospital patients. *Schizophr Bull* 1996; 22 (1): 15–25.
- Fenton W.S., Wyatt R.J., McGlashan T.H. Risk factors for spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 643–650.
- Fitton A., Heel R.C. Clozapine: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in schizophrenia. *Drugs* 1990; 40: 722–747.
- Freeman T.W., Clothier J.L., Pazzaglia P. et al. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Amer. J. Psychiatry* 1992; 149: 108–111.
- Friedel R.O. The combined use of neuroleptics and ÅÑÒ in drug-resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22: 928-930.
- Grace A.A., Bunney B.S., Moore H. et al. Dopamine-cell depolarization block as a model for the therapeutic actions of antipsychotic drugs. *Trends. Neurosci.* 1997; 20: 31–37.

- Gratz S.S., Levinson D.F., Simpson G.M. The treatment and management of neuroleptic malignant syndrome. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1992;16:425–443.
- Grove G.A., Crayton J.W., Klass D.B. et al. Lithium in chronic schizophrenia. *Amer. J. Psychiatry* 1979; 136: 454–455.
- Hippius H. The history of clozapine. *Psychopharmacology* 1989; 99: S3–S5.
- Hogarty G.E., Kornblith S.J., Greenwald D. et al. Personal therapy: a disorder-relevant psychotherapy for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1995; 21 (3): 379–393.
- Janicak P.G., Davis J.M., Preskorn S.H. et al. *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993; pp. 104–106.
- Johns C.A., Thompson J.W. Adjunctive treatments in schizophrenia: pharmacotherapies and electroconvulsive therapy. *Schizophr. Bull.* 1995; 21: 607–619.
- Kane J.M. Tardive dyskinesia: epidemiological and clinical presentation. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds): *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press, 1995; pp. 1485–1495.
- Kane J.M. Schizophrenia. *New Engl. J. Med.* 1996; 334: 34–41.
- Kane J., Honigfeld G., Singer J. et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry* 1988; 45: 789–796.
- Kane J.M., Marder S.R. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1993; 2: 287–302.
- Kane J.M., Rifkin A., Woerner M. et al. Low-dose neuroleptic treatment of outpatient schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry* 1983; 40: 893–896.
- Keck P.E., Wilson D.R., Strakowski S.M. et al. Clinical predictors of acute risperidone response in schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic mood disorders. *J. Clin. Psychiatry*. 1995; 56 (10): 455–470.
- Klieser E., Lehmann E., Kinzler E. et al. Randomized, double-blind, controlled trial of risperidone vs. clozapine in patients with chronic schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1995; Feb 15 (suppl 1): 45S–51S.
- Klein D.F., Davis J.M. *Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1969.
- Knable M.B., Weinberger D.R. Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia. *J. Psychopharmacol.* 1997; 11: 123–131.
- Kraepelin E., Barclay R.E. (trans, ed). *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Edinburgh: ES Livingstone, 1919.
- Lacey RL, Preskorn SH, Jerkovich GS: Is risperidone a substitute for clozapine for patients who do not respond to neuroleptics? (Letter to editor). *Am J Psychiatry* 1995; 152 (9): 1401.
- Laruelle M., Abi-Dargham A., van Dyck C.H. et al., Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996; 93: 9235–9240.
- Lehman A.F., Steinwachs D.M. and the Co-Investigators of the PORT Project: At issue: translating research into practice: The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) Treatment Recommendations. *Schizophr. Bull.* 1998; 24: 1–10
- Liberman J.A., Kane J.M., Alvir J. Provocative tests with psycho-stimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology*. 1987; 91: 415–433.
- Lindstrom E., Eriksson B., Hellgren A. et al. Efficacy and safety of risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Clin. Ther.* 1995; 17 (3): 402–412.
- Mallya A.R., Roos P.D., Roebuck-Colgan K. Restraint, seclusion, and clozapine. *Clin. Psychiatry*. 1992; 53: 395–397.
- Marder S.R., Meibach R.C. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Amer. J. Psychiatry*. 1994; 151: 825–835.

- Meltzer H.Y. An overview of the mechanism of clozapine. *J. Clin. Psychiatry*. 1994; 55 (suppl B): 47–52.
- Meltzer H.Y., Bastani B., Yound Kwon K. et al. A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. I. Preliminary report. *Psychopharmacology*. 1989; 99: S68–S72.
- Meltzer H.Y., Burnett S., Bastani B., et al. Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hasp. Comm. Psychiatry*. 1990; 41: 892–897.
- Meltzer H.Y., Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Amer. J. Psychiatry*. 1995; 152: 183–190.
- Olney J.W., Farber N.B. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1995; 52: 998–1007.
- Pato C.N., Wolkowitz O.M., Rapaport M. et al. Benzodiazepine augmentation of neuroleptic treatment in patients with schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25: 263–266.
- Physicians' Desk Reference* 1996, 50th Ed. Montvale, NJ: Medical Economics Data, 1996.
- Post R.M. Non-lithium treatment for bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry*. 1990; 51 (suppl): 9–16.
- Remington G.J., Addington D., Collins E.J. et al. Clozapine: current status and role in the pharmacotherapy of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1996; 41 (3): 161–166.
- Robertson G.S., Matsumura H., Figiber H.C. Induction patterns of neuroleptic-induced Fos-like immunoreactivity as predictors of atypical antipsychotic activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994; 271: 1054–1066.
- Rosenheck R., Cramer J., Waken X. et al., for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia: A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. *V. Engl. J. Med.* 1997; 337 (12): 809–815.
- Safferman A., Lieberman J.A., Kane J.M. et al. Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine. *Schizophr. Bull.* 1991; 17 (2): 247–261.
- Scott J.E., Dixon L.B. Psychological interventions for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1995; 21 (4): 621–630.
- Seeman P., Lee T., Chau-Wong M. et al. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*. 1976; 261: 717–719.
- Shore D. Clinical implications of clozapine discontinuation: report of an NIMH workshop. *Schizophr. Bull.* 1995; 21 (2): 333–337.
- Simhandl C., Maseurs K. The use of carbamazepine in the treatment of schizophrenia and schizoaffective psychosis: a review. *J. Psychiatry. Neurosci.* 1992; 17: 1–14.
- Small J.G. Efficacy of electroconvulsive therapy in schizophrenia, mania, and other disorders. I. Schizophrenia. *Convul. Ther.* 1985; 1: 263–270.
- Small J.G., Kellams J.J., Milstein V. et al. A placebo-controlled study of lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic patients. *Amer. J. Psychiatry* 1975; 132: 1315–1317.
- Strauss J.S., Carpenter W.T., Bartko J.J. Towards an understanding of the symptom picture considered characteristic of schizophrenia: its description, precursors, and outcome. *Schizophr. Bull.* 1974; 11: 61–69.
- Tamminga C.A. Schizophrenia and glutamatergic transmission. *Crit. Revs. Neurobiol.* 1998; 12: 21–36.
- Tamminga C.A. Principles of the pharmacotherapy of schizophrenia. In Charney D, Nestler E, Bunney S (eds): *Neurobiology of Psychiatric Disorders*, in press.
- Tamminga C.A., Kane J.M. Olanzapine (Zyprexa): characteristics of a new antipsychotic. *Expert. Opin. Invest. Drugs*. 1997; 6: 1743–1752.
- Tamminga C.A., Mack R., Silber C.J., et al. Sertindole in the treatment of psychosis in schizophrenia: efficacy and safety. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1997; 12 (Suppl 1): S29–S35.
- Tamminga C.A., Thaker G.K., Moran M. et al. Clozapine in tardive dyskinesia: observations from human and animal model studies. *J. Clin. Psychiatry*. 1994; 55: 102–106.

- Tollefson G.D., Beasley C.M., Tran P.V. et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorders: results of an international collaborative trial. *Amer. J. Psychiatry*. 1997; 154: 457–465.
- Waddington J.L. Schizophrenia: developmental neuroscience and pathobiology. *Lancet*. 1993; 341: 531–536.
- Wilson W.H. Clinical review of clozapine treatment in a state hospital. *Hasp. Commun. Psychiatry*. 1992; 43 (7): 700–703.
- Wolkowitz O.M., Pickar D., Doran A.R. et al. Combination alprazolam-neuroleptic treatment of the positive and negative symptoms of schizophrenia. *Amer. J. Psychiatry*. 1986; 143: 85–87.
- Zito J.M., Volavka J., Craig T.J., et al. Pharmacoeconomics of clozapine in 202 inpatients with schizophrenia. *Ann. Pharmacother*. 1993; 27: 1262–1269.

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Д. С. Пайн, Дж. Гран, Дж. М. Горман

В медицинской литературе под термином «тревога» понимают страх или опасения, которые чрезмерны по отношению к конкретной жизненной ситуации. Таким образом, крайняя степень страха или опасений определяются как «патологическая тревога», если они неадекватны уровню развития человека — например, страх выйти из дома у старшеклассника, или личным жизненным обстоятельствам — например, страх потерять работу у человека, успешно справляющегося с ней (Barlow, 1988; Marks, 1988). Клинические исследования последних 30 лет сопровождались постоянным совершенствованием представлений о нозологической структуре тревожных расстройств. В начале XX века понимание тревожных расстройств было достаточно расплывчатым, но со временем место тревожных расстройств в кругу других психических нарушений было определено более четко, отчасти под влиянием фармакологических исследований.

В настоящее время общепризнанной стала точка зрения, что тревожные расстройства — это группа близких, но вместе с тем и различающихся психопатологических состояний. Она нашла отражение в сравнительно небольших изменениях в основной категоризации тревожных расстройств, которые были внесены в четвертый пересмотр «Руководства по диагностике и статистике психических расстройств» (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders — DSM) по сравнению с третьим пересмотром DSM. В соответствии с DSM-IV, к первичным «тревожным расстройствам» отнесены девять состояний: паническое расстройство с агорафобией и без агорафобии; агорафобия без панического расстройства; специфические фобии; социальная фобия; обсессивно-компульсивное расстройство; посттравматическое стрессовое расстройство; острое стрессовое расстройство и генерализованное тревожное расстройство.

В данной главе рассмотрено лечение четырех из этих состояний: панического расстройства с агорафобией и без нее, социальной фобии, посттравматического стрессового расстройства и генерализованного тревожного расстройства. Лечение обсессивно-компульсивного расстройства рассмотрено в главе 6. Агорафобия без панического расстройства не рассматривается, поскольку редко встречается в клинической практике. Не обсуждается также лечение специфических фобий и острого стрессового расстройства, поскольку нет достаточных данных, полученных в рандомизированных контролируемых исследованиях, об эффективности лекарственных средств при этих состояниях. Наконец, тревожные рас-

стройства могут возникать вследствие наркоманий или других заболеваний, таких как эпилепсия или болезни органов дыхания. Лечение вторичных форм тревожных расстройств целесообразнее рассматривать в контексте лечения первичного заболевания.

Цель данной главы — предоставить информацию, необходимую для лечения тревожных расстройств. Эффективная терапия невозможна без умения распознавать симптомы, проводить дифференциальную диагностику и выявлять осложнения каждого из расстройств. Кроме того, важно знать лекарственные препараты, применяемые для лечения этих состояний, в том числе достоинства и недостатки каждого из них. Вооруженный этими знаниями, врач может оказать необходимую помощь подавляющему большинству больных, страдающих тревожными расстройствами.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА

Паническое расстройство с агорафобией или без агорафобии

Клинические проявления. Основное проявление панического расстройства — повторяющиеся панические атаки (Pollack, Smoller, 1995). Панические атаки характеризуются внезапно возникающей интенсивной тревогой, сопровождающейся не менее чем четырьмя вегетативными или когнитивными симптомами (табл. 3.1). Для панической атаки свойственно быстрое развитие, тревога достигает кульминации в течение нескольких минут. Заканчивается паническая атака так же внезапно, продолжаясь не более 30 минут, однако умеренная тревога может сохраняться еще более часа.

В DSM-IV выделены три типа панических атак. Спонтанные панические атаки возникают неожиданно, без предвестников, не провоцируясь какими-либо факторами. Ситуационные панические атаки запускаются определенными устрашающими стимулами или ожиданием их возможного появления. Условно ситуационные (situationally predisposed) панические атаки занимают промежуточное положение: они чаще всего возникают под действием некоего стимула, но эта связь прослеживается не всегда. Для панического расстройства характерны спонтанные панические атаки, возникающие в отсутствие каких-либо пусковых стимулов или ситуаций. Диагностика панического расстройства возможна при возникновении не менее двух спонтанных панических атак, причем как минимум один из этих приступов должен сопровождаться тревожным ожиданием последующих приступов или изменениями поведения на протяжении по крайней мере 1 месяца.

У больных с паническим расстройством встречается целый ряд коморбидных состояний. Особый интерес представляют взаимоотношения между паническим расстройством и агорафобией. Агорафобия характеризуется наличием страха или тревоги, связанной с посещением мест, из которых бывает трудно выбраться (Magee et al., 1996) (табл. 3.2; 3.4). Нет единого ответа на вопрос, является ли агорафобия самостоятельным расстройством, но несомненно, что лечение агорафобии — обязательный компонент терапии панического расстройства. Одна из основных проблем заключается в частоте, с которой встречается агорафобия без паничес-

Таблица 3.1. Диагностические критерии панической атаки

Четко очерченный период выраженного страха или дискомфорта, сопровождающийся не менее чем четырьмя из указанных ниже симптомов, которые появляются внезапно и достигают пика в течение 10 минут

1. Сердцебиение, ощущение сердечных толчков или учащение сердечного ритма
2. Потоотделение
3. Дрожание или озноб
4. Ощущение одышки или нехватки воздуха
5. Ощущение удушья
6. Боль или неприятные ощущения в груди
7. Тошнота или неприятные ощущения в животе
8. Ощущение головокружения и неустойчивости
9. Дерезализация (чувство нереальности происходящего) или деперсонализация (отчуждение от самого себя)
10. Страх потери контроля или сойти с ума
11. Страх умереть
12. Парестезии
13. Волны жара или холода

Примечание: паническая атака не имеет специального кода; кодируется заболевание, при котором отмечаются панические атаки (например, 200.21 — паническое расстройство без агорафобии).

Источник: American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

претировать. Данные, полученные в ретроспективных и клинических исследованиях, свидетельствуют, что паническое расстройство имеет флуктуирующее течение с переменным исходом (Pollack, Smoller, 1995; Schweizer et al., 1995). Примерно треть или половина больных при последующем наблюдении оказывается психически здоровыми, а большинство ведет относительно нормальную жизнь, несмотря на колебания выраженности симптомов или наличие рецидивов. Обычно при хронических расстройствах наблюдается чередование обострений или ремиссий, а не постоянный уровень симптоматики. Клиницисты чаще наблюдают больных в дебюте расстройства или в периоды обострений. Потому при обследовании больного с паническими атаками особенно важно получить подробные анамнестические сведения о предшествующих симптомах. Необходимо узнать о результатах проведенных обследований, вызовах «скорой помощи» или экстренных госпитализациях по поводу необъяснимых соматических симптомов, а также о лекарственных препаратах или наркотических веществах, которые, возможно, употреблял больной.

кого расстройства и панических атак (Eaton et al., 1991) (табл. 3.3). Частично эту проблему создают эпидемиологические данные, согласно которым агорафобия опережает по распространенности панические расстройства. Но в данной главе эти два состояния рассматриваются вместе, поскольку есть сомнения в валидности этих эпидемиологических данных. Практически все больные с агорафобией страдают паническими атаками, а антипаническая терапия может приводить к регрессу агорафобии. Даже если агорафобия возникает в отсутствие панических атак, она может быть связана со страхом перед развитием паникоподобных симптомов.

Течение. Паническое расстройство обычно начинается в юношеском или молодом возрасте, хотя описаны случаи с началом в детском и зрелом возрасте (Barlow, 1988; Eaton et al., 1991; Magee et al., 1996; Marks, 1988). Имеются лишь приблизительные данные о течении панического расстройства (Otto, Whittal, 1995; Pollack, Smoller, 1995). Более надежные данные могут быть получены только в ходе проспективных эпидемиологических исследований, тогда как ретроспективные и клинические исследования часто дают неточные данные, которые трудно интер-

Таблица 3.2. Диагностические критерии агорафобии

А. Тревога в связи с попаданием в места или ситуации, из которых может быть трудно (или неудобно) выбраться или где не может быть оказана помощь в случае возникновения неожиданной или условно-ситуационной панической атаки или паникоподобных симптомов. Страхи при агорафобии обычно связаны с определенными группами ситуаций, в том числе пребыванием в одиночку вне дома, пребыванием в толпе, стоянием в очереди, нахождением на мосту, поездкой в автобусе, поезде или автомобиле.

Примечание: если больной избегает только одну или несколько специфических ситуаций, то следует диагностировать специфическую фобию; если избегание ограничивается только ситуациями общения, диагностируют социальную фобию

Б. Больной избегает определенных ситуаций (например, ограничивает маршруты прогулок), либо при попадании в них испытывает выраженный дискомфорт или тревожные опасения по поводу возможного развития панической атаки или паникоподобных симптомов, либо настаивает на сопровождении другим лицом

В. Тревогу или фобическое избегание нельзя лучше объяснить наличием других психических расстройств, таких как социальная фобия (если больной избегает только ситуаций, связанных с общением, и опасается оказаться смущенным), специфические фобии (если больной избегает только одну определенную ситуацию, например, поездок в лифте), обсессивно-компульсивное расстройство (например, если избегание обусловлено навязчивыми опасениями загрязнения или заражения), посттравматическое стрессовое расстройство (при избегании стимулов, связанных с тяжелой психологической травмой) или сепарационное тревожное расстройство (при избегании возможной разлуки с домом или родственниками)

Примечание: агорафобия не имеет специального кода; кодируется заболевание, при котором возникает агорафобия (например, 300.21 — паническое расстройство с агорафобией или 200.22 — агорафобия без панического расстройства).

Источник: American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

Дифференциальный диагноз. Диагностика начинается с тщательного выявления симптомов, описанных выше. При этом следует учитывать возможность других заболеваний, способных вызвать схожие симптомы (рис 3.1). Подобно другим тревожным расстройствам паническое расстройство часто сочетается не только с агорафобией, но и с другими психическими расстройствами тревожного и депрессивного характера (Eaton et al., 1991; Kendler et al., 1995; Weismann, 1990). К коморбидным состояниям относятся специфические и социальная фобии, генерализованное тревожное расстройство, большая депрессия, наркомании, биполярное расстройство, суицидальное поведение (Kess et al., 1993). Высокую степень коморбидности между тревожными и депрессивными расстройствами, по-видимому, частично можно объяснить особенностями контингента больных, направляемых к специалистам, но коморбидность между этими состояниями выявляется и в эпидемиологических исследованиях.

Паническое расстройство с агорафобией или без нее следует дифференцировать с этими коморбидными состояниями. Прежде всего необходимо установить, имеют ли приступы спонтанный характер или провоцируются определенной ситуацией, которой больной опасается. Спонтанные панические атаки больные описывают как случившиеся «посреди полного здоровья» или «как гром среди ясного неба». В то же время у больного с социальной фобией паническая атака может возникнуть перед публичным выступлением, у больного с посттравматическим стрессовым расстройством атака может быть спровоцирована нахлынувшими болезненными воспоминани-

Таблица 3.3. Диагностические критерии панического расстройства и агорафобии

<i>Критерии панического расстройства без агорафобии</i>	<i>Критерии панического расстройства с агорафобией</i>	<i>Критерии агорафобии без панического расстройства</i>
<p>А. Одновременное наличие критериев (1) и (2)</p> <p>1. Повторяющиеся неожиданные панические атаки</p> <p>2. По крайней мере одна атака сопровождается в течение как минимум 1 месяц не менее чем одним из следующих проявлений:</p> <p>а) постоянное тревожное ожидание новых приступов</p> <p>б) беспокойство по поводу опасности приступа или его последствий (потеря контроля над собой, развитие сердечного приступа, безумие)</p> <p>в) существенное изменение поведения, вызванное приступами</p> <p>Б. Отсутствие агорафобии</p> <p>В. Панические атаки не вызваны прямым физиологическим действием экзогенных веществ (веществ, вызывающих зависимость, или лекарственных препаратов) либо общим заболеванием (например, тиреотоксикозом)</p> <p>Г. Панические атаки нельзя лучше объяснить наличием других психических расстройств, таких как социальная фобия (если приступы провоцируются страхом перед ситуациями общения), специфические фобии (при возникновении приступов в определенных избегаемых ситуациях), обсессивно-компульсивное расстройство (например, возникновение приступов при угрозе запачкаться у больного с навязчивыми опасениями загрязнения), посттравматическое стрессовое расстройство (приступы провоцируются стимулами, связанными с тяжелой психологической травмой) или сепарационное тревожное расстройство (приступы провоцируются разлукой с домом или близкими родственниками)</p>	<p>А. Одновременное наличие критериев (1) и (2)</p> <p>1. Повторяющиеся неожиданные панические атаки</p> <p>2. По крайней мере одна атака сопровождается в течение как минимум 1 месяца не менее чем одним из следующих проявлений:</p> <p>а) постоянное тревожное ожидание новых приступов</p> <p>б) беспокойство по поводу опасности приступа или его последствий (потеря контроля над собой, развитие сердечного приступа, безумие)</p> <p>в) существенное изменение поведения, вызванное приступами</p> <p>Б. Наличие агорафобии</p> <p>В. Панические атаки не вызваны прямым физиологическим действием экзогенных веществ (веществ, вызывающих зависимость, или лекарственных препаратов) либо общим заболеванием (например, тиреотоксикозом)</p> <p>Г. Панические атаки нельзя лучше объяснить наличием других психических расстройств, таких как социальная фобия (если приступы провоцируются страхом перед ситуациями общения), специфические фобии (при возникновении приступов в определенных избегаемых ситуациях), обсессивно-компульсивное расстройство (например, возникновение приступов при угрозе запачкаться у больного с навязчивыми опасениями загрязнения), посттравматическое стрессовое расстройство (приступы провоцируются стимулами, связанными с тяжелой психологической травмой) или сепарационное тревожное расстройство (приступы провоцируются разлукой с домом или близкими родственниками)</p>	<p>А. Наличие агорафобии связано с опасениями развития паникоподобных симптомов (например, головокружения или диареи)</p> <p>Б. Состояние больного никогда не соответствовало критериям панического расстройства</p> <p>В. Панические атаки не вызваны прямым физиологическим действием экзогенных веществ (веществ, вызывающих зависимость, или лекарственных препаратов) либо общим заболеванием</p> <p>Г. При наличии общего заболевания страх, определяемый критерием А, явно превышает уровень, который обычно наблюдается при этом заболевании</p>

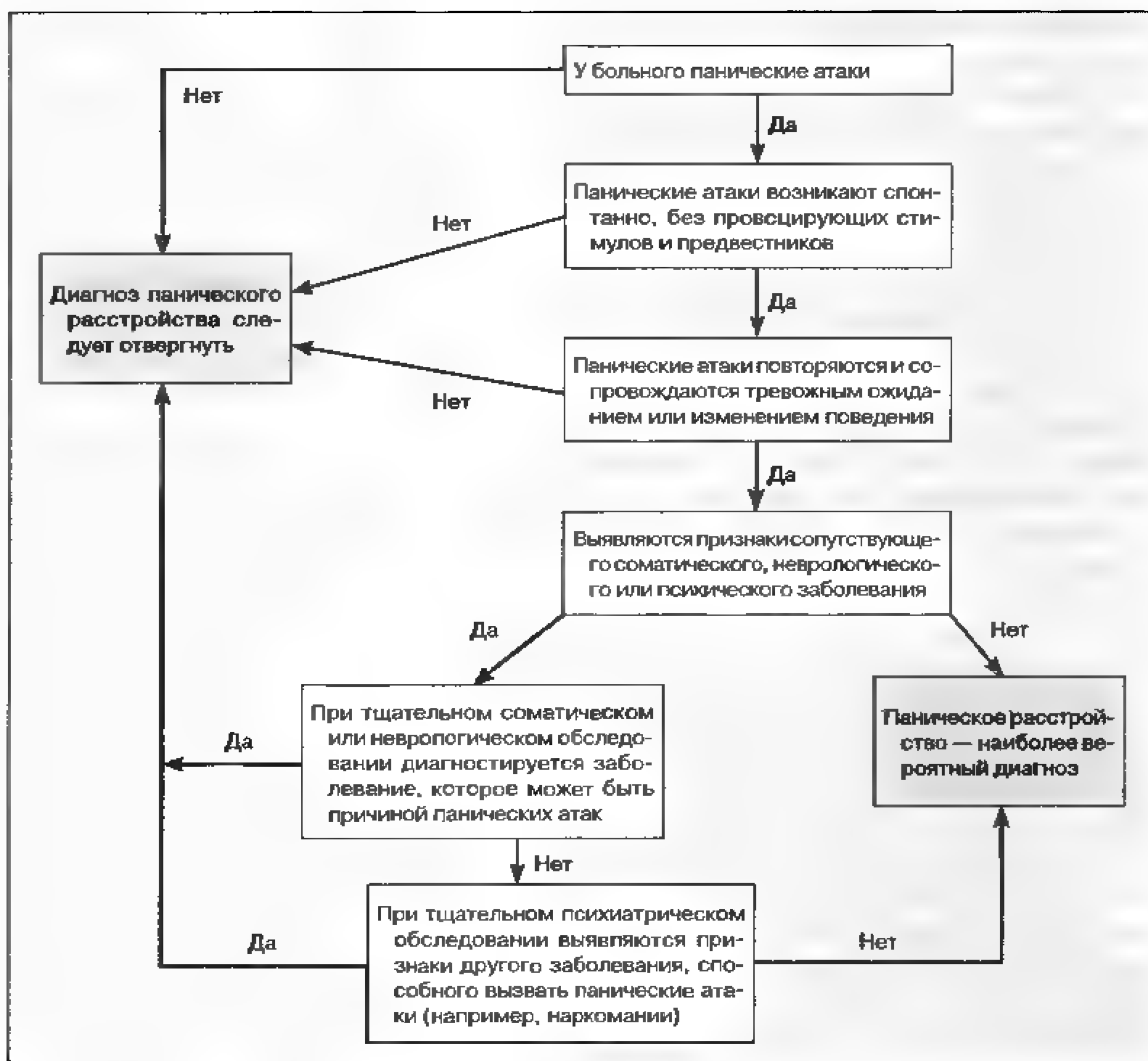


Рис. 3.1. Алгоритм диагностики панического расстройства

ями, а у больного специфической фобией — попаданием в определенную ситуацию, вызывающую у него страх.

Установив спонтанный характер панических атак, следует уточнить их частоту и тяжесть. Единичные спонтанные панические атаки часто встречаются у взрослых, однако диагноз панического расстройства ставится только при наличии множественных повторяющихся панических атак. Диагноз подтверждается наличием явно-го беспокойства, которое больной испытывает в связи с атаками, при этом у него либо должны возникать тревожные опасения по поводу возможного повторения приступов, либо должно выявляться ограничительное поведение, имеющее целью уменьшить возможное неблагоприятное влияние приступов. Дифференциальный диагноз с генерализованным тревожным расстройством также бывает сложен. Классическая паническая атака характеризуется быстрым началом и короткой продолжительностью (обычно не более 10–15 мин) — в этом основное отличие от

генерализованного тревожного расстройства, при котором тревога нарастает и ослабевает более медленно.

Однако это различие не всегда просто выявить, поскольку после панической атаки иногда отмечается диффузная тревога, которая может регрессировать медленно. Выраженная тревога может наблюдаться при многих психических заболеваниях, в том числе при психозах и аффективных расстройствах, однако дифференцировать паническое расстройство от других психопатологических состояний бывает довольно трудно. Главное в дифференциальной диагностике — анализ течения психопатологических симптомов. Если повторяющиеся панические атаки возникают только на фоне другого психического расстройства, то лечение должно быть направлено, прежде всего, на основное заболевание. Но при этом следует выбирать препараты таким образом, чтобы они были эффективны и при паническом расстройстве. Например, панические атаки могут возникать во время эпизодов большой депрессии, при которых назначают трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминооксидазы или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; все эти препараты эффективны и при паническом расстройстве. Как правило, паническое расстройство следует диагностировать только тогда, когда повторяющиеся панические атаки не могут быть отнесены за счет другого имеющего у больного психического расстройства.

Паническое расстройство (с агорафобией или без нее) необходимо также дифференцировать с соматическими заболеваниями, которые могут проявляться сходными симптомами. Панические атаки могут возникать при целом ряде эндокринных заболеваний, в том числе при гипотиреозе, тиреотоксикозе, гиперпаратиреозе, феохромоцитоме. Эпизоды гипогликемии при инсулиноме также сопровождаются паникоподобными симптомами и другими признаками поражения нервной системы. У таких больных тщательное физикальное обследование по системам и органам, биохимическое исследование крови, эндокринологические тесты обычно позволяют выявить признаки эндокринной дисфункции. Хотя указанные состояния способны вызывать почти те же симптомы, что и идиопатическое паническое расстройство, крайне редко эндокринная дисфункция не сопровождается другими соматическими проявлениями. Симптомы панического расстройства могут возникать и при органической патологии ЦНС, в том числе при эпилепсии, вестибулопатиях, опухолях, а также под действием лекарственных средств или наркотических веществ. Тщательное обследование может выявить признаки неврологического заболевания. Электроэнцефалография (ЭЭГ) и нейровизуализация (*компьютерная томография* или *магнитно-резонансная томография*) показаны не во всех случаях, однако при подозрении на неврологическое заболевание эти методы, также как и консультация невролога, должны быть включены в комплекс обследования. Так, если панической атаке предшествует аура, а после нее сохраняется спутанность сознания, то необходимы тщательный неврологический осмотр и проведение ЭЭГ. При вновь обнаруженных нейропсихологических нарушениях или очаговых неврологических симптомах требуется консультации невролога. Заболевания сердца и легких, в том числе нарушение сердечного ритма, обструктивные бронхолегочные заболевания, бронхиальная астма, способны вызывать вегетативные симптомы и нарастающую тревогу, которые бывает трудно отличить от проявлений панического расстройства (Klein, 1993). Правильной диагностике в этих случаях помогают признаки соматического заболевания.

Патогенез. Хотя патогенез панического расстройства во многом остается неясным, существует несколько теорий. Об этом заболевании известно больше, чем о каком-либо другом расстройстве, обсуждаемом в данной главе. В следующих разделах рассмотрены современные теории, которые имеют отношение к лечению панического расстройства (с агорафобией или без нее).

Респираторные теории. Одна из теорий предполагает, что спонтанная паническая атака представляет собой своего рода «аварийную» реакцию, возникающую в ответ на сбой в регуляции дыхания (Coplan, Klein, 1996; Klein, 1993; Papp et al., 1993). Согласно этой теории, паническая атака провоцировалась недостаточностью дыхания через активацию гипотетического «центра удушья» в мозге. Нейроанатомическая модель (Gorman et al., 1996) связывала развитие панической атаки с гиперактивацией стволовых структур, что отражалось в изменении дыхательных функций, дисфункции норадренергической и серотонинергической систем. Согласно этой модели, остальные проявления панического расстройства связаны с нарушением функционирования других отделов мозга: тревога ожидания — с дисфункцией лимбических структур (к примеру, миндалин), а ограничительное поведение — с нарушениями в префронтальной коре.

Респираторные теории базируются на ряде хорошо известных данных, отмеченных при исследовании взрослых больных с паническим расстройством. Во-первых, жалобы на недостаточность дыхания — одна из важнейших составляющих клиники панической атаки (Klein, 1993). Во-вторых, у лиц с заболеваниями органов дыхания, страдающих одышкой, отмечаются более выраженные паникоподобные симптомы, чем у больных без одышки. В третьих, у взрослых больных с паническим расстройством чаще наблюдается усиленная тревожная реакция при воздействии агентов, стимулирующих дыхательный центр, например, углекислого газа, лактата натрия, а также доксапрама, стимулятора каротидных телец (Coplan, Klein, 1996; Papp et al., 1993). Наконец, усиленная тревожная реакция находит отражение в физиологии дыхания: панические атаки сопровождаются выраженным увеличением вентиляции (Klein, 1993). У больных с паническим расстройством обнаружен целый ряд нарушений нейрогенной регуляции дыхания, в том числе гипервентиляция и «хаотическая вентиляция» при исследовании дыхания в специальной камере (Klein, 1993). Хотя остается неясным, в какой мере эти дыхательные нарушения связаны с выраженностью тревоги, тот факт, что аналогичные изменения выявляются и во сне, свидетельствует о том, что они зависят не только от когнитивных факторов.

Респираторная модель панического расстройства нашла применение в терапии этого состояния. Препараты, которые эффективно блокируют панические атаки, индуцированные стимуляцией дыхательного центра, эффективны и при обычных панических атаках, в то время как препараты, эффективные при генерализованном тревожном расстройстве (но не при паническом расстройстве), не блокируют панические атаки, индуцированные стимуляцией дыхательного центра (Coplan, Klein, 1996). Существуют данные о наследственном характере нарушений регуляции дыхания. У психически здоровых родственников больных с паническими атаками выявлена патологическая реакция на вдыхание углекислого газа. Учитывая надежность и хорошую воспроизводимость отмеченных результатов, исследователи продолжают исследовать связь между паническим расстройством и регуляцией дыхания.

Вегетативные теории. Предположения о тесной связи между вегетативной нервной системой и паническим расстройством высказывались довольно давно. В более ранних исследованиях была отмечена тенденция к ускорению сердечного ритма у больных с паническим расстройством, особенно в условиях лаборатории. Этот результат объясняли влиянием личностной тревоги на статус пациента, поскольку подобные

изменения сердечной деятельности реже обнаруживались в естественных условиях. Более поздние исследования были основаны на изучении кардиальных показателей взаимодействия парасимпатической и симпатической систем и реакции на норадренергические препараты. Эти данные подтверждают, что паническое расстройство может возникать вследствие тонкой дисфункции симпатической нервной системы, парасимпатической нервной системы или нарушения взаимодействия между ними.

Наиболее надежные доказательства парасимпатической дисфункции у больных паническим расстройством были получены при изучении вариабельности сердечного ритма. Хотя результаты этих исследований не всегда совпадали, у взрослых больных с паническим расстройством отмечена тенденция к редукции высокочастотной составляющей спектральной мощности вариабельности кардиоинтервалов, свидетельствующая о дефиците парасимпатического влияния (Klein et al., 1995; Yergani et al., 1994, 1992). Однако значительно чаще при изучении вариабельности кардиоинтервалов выявляются признаки нарушения баланса между симпатической и парасимпатической системами с преобладанием симпатического влияния (Klein et al., 1995). Паническое расстройство связано с увеличением соотношения мощности низкочастотных и высокочастотных составляющих вариабельности кардиоинтервалов. Это увеличенное соотношение особенно очевидно в ситуациях, когда усиливается симпатическая активность, например, при ортостатической пробе или введении йохимбина. Предварительные данные свидетельствуют о том, что ускорение сердечного ритма при панической атаке обусловлено ослаблением парасимпатических влияний (Yergani et al., 1994).

Однако значимость этих находок весьма существенно ограничивает их неспецифичность. Признаки ослабления парасимпатических влияний при анализе вариабельности сердечного ритма выявляются не только при паническом расстройстве, но и при других психических заболеваниях, например, большой депрессии или генерализованном тревожном расстройстве.

Роль норадренергической системы при паническом расстройстве исследуется и с помощью нейроэндокринологических методов. Наиболее доказательные результаты получены с помощью клонидина — селективного агониста α_2 -адренорецепторов. У взрослых больных с паническим расстройством обнаружено сглаживание кривой секреции гормона роста в ответ на введение клонидина, что указывает на снижение чувствительности гипоталамических α_2 -адренорецепторов. Поскольку такой ответ сохраняется на фоне успешного лечения панического расстройства, его можно считать маркером предрасположенности к этому заболеванию. У больных с паническим расстройством выявляется также увеличение артериального давления и уровня **3-метокси-4-гидроксифенилгликоля (МНРГ)** в ответ на введение клонидина. Полученные данные могут свидетельствовать о нарушении функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, обусловленном нарушением ее взаимодействия (разобщением) с норадренергической системой. Данные клонидинового теста свидетельствуют о нарушении функционирования норадренергической системы, причем скорее по типу дисрегуляции, а не по типу гиперактивности или гипоактивности.

При паническом расстройстве наблюдается более хаотичная МНРГ-реакция в ответ на стимуляцию α_2 -адренорецепторов, но на фоне успешного лечения происходит восстановление нормальной реакции в виде снижения уровня МНРГ в ответ на введение клонидина. Взрослые пациенты с паническим расстройством обнаруживают увеличение тревоги в ответ на йохимбин и агонисты α_2 -адренорецепторов, стимулирующие locus ceruleus (Goddard, Charney, 1997; Johnson, Lydiard, 1995). Эти данные, также как и результаты исследования вариабельности сердечного ритма, свидетельствуют о возможной роли нарушений вегетативной регуляции в патогенезе панического расстройства.

Однако приведенные результаты также не вполне специфичны: сглаживание кривой секреции гормона роста в ответ на введение клонидина выявляется не только при паническом расстройстве, но и при большой депрессии, генерализованном тревожном расстройстве и социальной фобии (Abelson et al., 1991; Tancer, 1993). Более того, у взрослых больных

с посттравматическим стрессовым расстройством отмечается усиленная тревожная реакция на йохимбин, в то время как при большой депрессии и генерализованном тревожном расстройстве выявляется нормальная реакция на йохимбин (Goddard, Charney, 1997).

Серотониновые теории. Наиболее убедительные данные о роли серотонина в патогенезе панического расстройства получены в фармакологических исследованиях. Отдельные сообщения ряда исследователей о том, что больные с паническим расстройством предрасположены к развитию тревоги в начале лечения селективными ингибиторами обратного захвата, в последующем подтвердились в более систематических исследованиях (Henninger, 1995; Johnson, Lydiard, 1995).

Хотя результаты не всегда совпадали, исследование нейроэндокринных реакций в ответ на введение серотонинергических препаратов, таких как фенфлюрамин, изапирон, *мета-хлорфенилнинеразин (мХФП)*, выявили у больных с паническим расстройством определенные изменения (Coplan, Klein, 1996; Johnson, Lydiard, 1995). Наиболее впечатляющим результатом было изменение секреции кортизола в ответ на введение фенфлюрамина и мХФП. У больных с паническим расстройством выявлено также изменение содержания связанного с серотонином белка тромбоцитов, хотя эти результаты были противоречивы (Coplan, Klein, 1996; Johnson, Lydiard, 1995). Высказано предположение о связи панического расстройства с выработкой аутоантител к серотонину (Coplan et al., 1996).

В некоторых исследованиях, посвященных роли серотонина в патогенезе панического расстройства, подчеркивалось значение взаимодействия между серотонинергической и другими нейромедиаторными системами. В частности, тесные взаимоотношения между серотонинергической и норадренергической системами позволяют предположить наличие связи между дисфункцией серотонинергической системы и нарушением вегетативной регуляции при паническом расстройстве. Таким образом, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина могут уменьшать симптомы панического расстройства опосредованно, через влияние на норадренергическую систему. Доказательством этого может служить тот факт, что флуоксетин, являющийся селективным ингибитором обратного захвата серотонина, способен нормализовать хаотичную МНPG-реакцию на введение клонидина у больных с паническим расстройством (Coplan, Klein, 1996).

Условно-рефлекторная теория. Выработка условно-рефлекторной фобической реакции у подопытных животных позволяет создать лабораторную модель тревоги. Для этого нейтральные условные стимулы (например, вспышка света или звук) подавались в паре с негативными или безусловными стимулами, например, ударом током. В результате в ответ на условный стимул возникала та же физиологическая и поведенческая реакция, что и на безусловный стимул. Изучен нейрональный круг, связанный с выработкой этого условного рефлекса (Davis, 1992; LeDoux, 1996). Этот круг включает соматосенсорные пути, следующие от экстерорецепторов к таламусу и центральному ядру миндалины. Центральное ядро миндалины получает также корковые проекции, способные регулировать функционирование подкоркового круга, который, главным образом, обеспечивает выработку условно-рефлекторной фобической реакции. Определенное значение имеют проекции из гиппокампальной области и префронтальной коры. Предполагают, что любая тревожная реакция, в том числе и паническая атака, возникает в результате взаимодействия миндалины со стволовыми структурами, базальными ганглиями, гипоталамусом и корковыми путями.

Теория условно-рефлекторного страха была предложена применительно к паническому расстройству LeDoux (1996). Согласно этой теории, внутренние стимулы (например, повышение артериального давления или изменение дыхания) рассматриваются как условные стимулы, способные запускать паническую атаку. Таким образом, паническая атака может возникать в результате активации нервных путей, обеспечивающих возникновение условно-рефлекторной фобической реакции в ответ на нормальные колебания физиологических функций. Клинические исследования свидетельствуют, что мозговые структуры, обеспечивающие реализацию условно-рефлекторной фобической реакции у подопытных животных, могут быть задействованы и у человека (Goddard, Charney, 1997). Эта теория была подтверждена и данными нейровизуализации (Johnson, Lydiard, 1995), которая выявила у больных с паническим расстройством признаки дисфункции структур, проецирующихся на миндалину, в частности префронтальной коры и гиппокампа. Тот факт, что на основе дыхательной и физиологической реакции на вдыхание углекислого газа можно выработать условный рефлекс, также свидетельствует в пользу данной модели (Van den Bergh et al., 1995). Агорафобию также можно рассматривать как форму условно-рефлекторной фобической реакции, при этом панические атаки играют роль безусловного стимула при формировании страха (Goddard, Charney, 1997). Для изучения механизмов развития панических атак была предложена модель аффективно усиленного стартл-рефлекса (Davis, 1992; LeDoux, 1996), однако результаты исследования оказались неоднозначными.

Когнитивные теории. Большинство специалистов признают существование сильного биологического компонента, лежащего в основе панических атак, но они расходятся во взглядах на причины этого состояния. Некоторые считают, что причиной могут быть когнитивные факторы.

Предполагают, что на развитие панических атак влияет целый ряд когнитивных факторов (Barlow, 1988; Marks, 1988; Otto, Whittal, 1995). Отмечено, что больным с паническим расстройством свойственны повышенная тревожная чувствительность и снижение порога восприятия сигналов от внутренних органов. В пользу этой теории свидетельствует тот факт, что лица с тревожной чувствительностью сообщают о более значительном числе симптомов при провокации тревоги физической нагрузкой. В то же время эта теория не получила существенного подтверждения в экспериментах с биологической обратной связью, когда испытуемые получали возможность контролировать свои физиологические показатели, например, ритм сердца.

Согласно другой, близкой к упомянутой выше теории, у больных с паническим расстройством отмечается тенденция к «катастрофизации» (катастрофическому мышлению), особенно в ситуациях, которые они не в состоянии полностью контролировать. Эту теорию подтверждают исследования, свидетельствующие о том, что обучение контролю над ситуацией влияет на чувствительность к стимулам, провоцирующим панические атаки.

Согласно некоторым теориям, опыт разлуки с близким человеком, особенно в детстве, предрасполагает к развитию панического расстройства (Klein, 1993; 1995). В пользу этих теорий свидетельствуют данные ряда исследований, которые, однако, не всегда удавалось воспроизвести. В одном из недавних исследований отмечено, что разлучение с человеком, олицетворявшим безопасность, влияет на возникновение

панических атак в ответ на вдыхание углекислого газа. Таким образом, имеется тенденция к интеграции современных версий когнитивных теорий и описанных выше биологических теорий.

Социальная фобия

Клинические проявления. Термин «фобия» означает иррациональный страх перед определенными предметами, обстоятельствами или ситуациями (Magee et al., 1996). Фобии классифицируют по характеру предметов или ситуаций, вызывающих страх. В DSM-IV выделены три типа фобий: *агорафобия*, тесно связанная с паническим расстройством, *специфические фобии*, которые в данной главе не рассматриваются, так как редко требуют фармакологического вмешательства, и *социальная фобия*, или *социофобия* (табл. 3.4).

Таблица 3.4. Диагностические критерии социальной фобии (300.23)

-
- А.** Выраженный или постоянный страх оказаться в одной или нескольких социальных ситуациях, характеризующихся присутствием незнакомых людей или возможным привлечением внимания окружающих. Больной страшится, что обнаружит свою боязнь или будет действовать таким образом, что окажется в неловком или унижительном положении. **Примечание:** у детей должно быть соответствующее возрасту развитие социальных взаимоотношений со знакомыми людьми, а тревога должна возникать при общении не только со взрослыми, но и со сверстниками.
- Б.** При попадании в устрашающую больного социальную ситуацию у него почти всегда возникает тревога, которая может принимать форму ситуационной или условно ситуационной (*situationally predisposed*) панической атаки. **Примечание:** у детей при общении с незнакомыми людьми тревога может выражаться в плаче, вспышках раздражения, замирании или скованности.
- В.** Больной понимает, что его опасения чрезмерны и иррациональны. **Примечание:** у детей этот признак отсутствует.
- Г.** Больной старается избегать ситуаций общения или публичного выступления, вызывающих у него страх, или пытается пересилить интенсивную тревогу и дискомфорт.
- Д.** Избегание, тревожное ожидание или дискомфорт в устрашающих больного ситуациях общения или выступления существенно затрудняют его повседневную жизнедеятельность, работу, учебу, социальную активность, взаимоотношения с другими людьми, либо сам факт наличия фобии вызывает выраженное беспокойство.
- Е.** У лиц до 18 лет симптомы должны сохраняться не менее 6 месяцев.
- Ж.** Страх и избегание не вызваны прямым физиологическим действием экзогенных веществ (в том числе препаратов, вызывающих зависимость, или лекарственных средств) или общим заболеванием и не могут быть лучше объяснены наличием другого психического расстройства (панического расстройства с агорафобией или без нее, сепарационным тревожным расстройством, дисморфофобией, общим расстройством развития или шизоидным расстройством личности).
- З.** При наличии общего заболевания или другого психического расстройства страх, квалифицированный критерием А, не имеет отношения к ним (например, страх не вызван заиканием, тремором при болезни Паркинсона или опасениями обнаружить патологические пищевые привычки при нервной анорексии или булимии).
-

Если страх возникает в большинстве социальных ситуаций, то диагностируется генерализованный тип социальной фобии (социальная фобия может сопровождаться фобическим расстройством личности)

Диагностика социальной фобии требует наличия интенсивной тревоги, которая может принимать форму ситуационной панической атаки в ситуации, когда больной вынужден вступать в общение, публично выполнять те или иные действия и может оказаться в центре внимания или неловком положении. Страх может возникать только в особых ситуациях (например, при необходимости писать, есть или говорить в присутствии других) либо иметь более неопределенный общий характер в виде опасений оказаться в замешательстве перед кем-либо. В DSM-IV выделен особый генерализованный тип социальной фобии, при которой больной испытывает страх перед большинством социальных ситуаций. Такие лица боятся вступать в общение в самых различных ситуациях, принимать участие в общественных мероприятиях, опасаются вступать в контакт с представителями власти. Диагностика социальной фобии требует, чтобы страх или затруднял жизнедеятельность больного, или вызывал выраженный дискомфорт; необходимо также, чтобы больной признавал чрезмерность и иррациональность своих опасений и либо избегал социальных ситуаций, либо с трудом пересиливал свой дискомфорт.

Многие люди, находясь в обществе, испытывают некоторую степень беспокойства или неловкость, которые, однако, не удовлетворяют критериям социальной фобии (Davidson et al., 1994). Результаты социологических исследований показывают, что более трети населения считает, что в социальных ситуациях испытывают более значительную тревогу, чем другие люди. Однако подобная тревога является признаком социальной фобии только в том случае, если препятствует реализации задуманных действий или вызывает выраженный дискомфорт при их выполнении. У лиц с более специфическими формами социальной фобии страх связан только с определенными социальными ситуациями. Например, страх перед публичным выступлением может быть настолько выражен, что затруднит выполнение профессиональных обязанностей — это один из наиболее частых вариантов специфической социальной фобии.

Подобно всем тревожным расстройствам, социальная фобия часто сочетается с другими тревожными и аффективными расстройствами (Magee et al., 1996). Наибольшее внимание привлекает связь социальной фобии с паническим расстройством и большой депрессией. Отмечена также связь социальной фобии с наркоманией и расстройством послушания у детей (Davidson et al., 1994).

Течение. Социальная фобия обычно проявляется в подростковом и юношеском возрасте (Eaton et al., 1991). Генерализованная форма имеет тенденцию к хроническому течению, хотя, как и при других тревожных расстройствах, на этот счет нет достаточных данных, полученных в проспективных эпидемиологических исследованиях (Juster, Heimberg, 1995). Как ретроспективные эпидемиологические, так и проспективные клинические исследования показывают, что социальная фобия может на протяжении многих лет оказывать крайне неблагоприятное влияние на различные сферы жизнедеятельности больного — учебу, работу, социальное развитие.

Дифференциальный диагноз. Больные могут обнаружить симптомы социальной фобии в различных обстоятельствах. Один из весьма характерных сценариев заключается в том, что больной не справляется с работой или не может адаптироваться в социальной среде, так как не способен выполнить некоторые поручения или дела. Другой

сценарий, менее характерный для социальной фобии, заключается в том, что больной испытывает острую потребность иметь друзей или семью, но не может преодолеть социальную изоляцию (рис. 3.2).

Поскольку социальная изоляция может быть вызвана различными психическими заболеваниями, диагностика социальной фобии в подобных случаях достаточно трудна. Особые сложности вызывает дифференциальный диагноз социальной фобии и агорафобии, поскольку оба расстройства связаны со страхом перед ситуациями скопления людей. Ключевое различие заключается в направленности страха. Больные с социальной фобией опасаются вступить в контакт с людьми, больные с агорафобией боятся не общения с людьми, а бояться оказаться в ситуации, из которой трудно выбраться. Более того, в некоторых ситуациях больные с агорафобией чувствуют себя

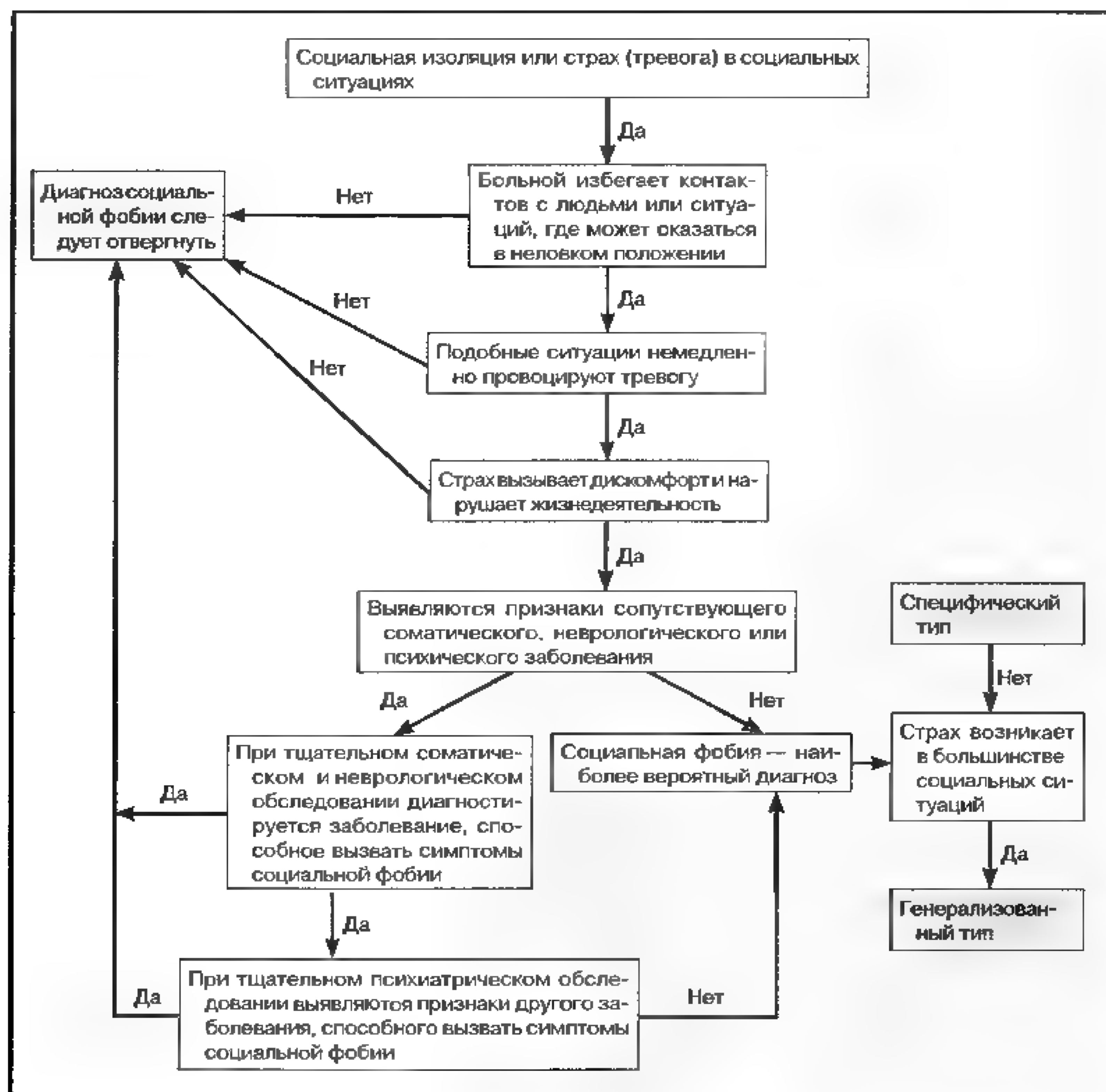


Рисунок 3.2. Алгоритм диагностики социальной фобии

спокойнее в присутствии других людей, если те, в силу особенностей места пребывания, не способны помешать им выбраться оттуда. Тогда как при социальной фобии больные избегают любого общения.

Трудности возникают и при дифференциальной диагностике социальной фобии с социальной изоляцией, вызванной большой депрессией или ранними проявлениями психоза. В этом случае следует иметь в виду два обстоятельства. Во-первых, социальная изоляция при социальной фобии обусловлена тревогой и страхом, связанными с социальными ситуациями, в то время как больные с депрессией или развивающимся психозе замыкаются в себе в силу других причин. Во-вторых, при социальной фобии симптоматика ограничивается страхом, связанным с социальными ситуациями, в то время как при других расстройствах социальная изоляция сопровождается другими психопатологическими проявлениями, не характерными для социальной фобии.

В отличие от панического расстройства, социальная фобия редко требует дифференциальной диагностики с соматогенными тревожными расстройствами. Вторичные тревожные расстройства обычно возникают на фоне выраженных соматических симптомов и не связаны с определенными социальными ситуациями. Тем не менее, как и при диагностике панического расстройства, у больных с проявлениями социальной фобии необходимы подробный сбор анамнеза и тщательное физикальное обследование.

Патогенез. По сравнению с паническим расстройством, патогенез социальной фобии значительно менее изучен (Rosenbaum et al., 1994). Основная масса исследований посвящена поиску биологических маркеров панического расстройства у больных с социальной фобией. Эти исследования выявили тесные взаимоотношения между паническим расстройством и социальной фобией как у отдельных больных, так и на уровне их семей.

Биологические маркеры панического расстройства. По ряду биологических показателей больные с социальной фобией занимают промежуточное положение между пациентами с паническим расстройством и психически здоровыми лицами (Tancer, 1993). Так, у больных с социальной фобией отмечена более интенсивная тревожная реакция в ответ на вдыхание углекислого газа, чем у здоровых лиц, но менее интенсивная, чем у больных с паническим расстройством (Johnson, Lydiard, 1995; Papp et al., 1993). У больных с социальной фобией отмечено также сглаживание кривой секреции гормона роста при введении клонидина, однако по выраженности этого феномена они тоже занимают промежуточное положение между здоровыми лицами и больными с паническим расстройством (Tancer, 1993). Хотя вегетативные теории предсказывают усиление сердечной реактивности в ответ на социальные стимулы, результаты предварительных исследований свидетельствуют об обратном — у больных с социальной фобией выявлено снижение сердечной реактивности при воздействии социальных стимулов. Результаты нейроэндокринных тестов свидетельствуют о дисфункции серотонинергической системы при социальной фобии; однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы сравнить эти показатели у здоровых лиц, больных с паническим расстройством, социальной фобией и большой депрессией.

Специфические изменения при социальной фобии. Генеалогические и длительные проспективные исследования указывают на своеобразный тип передачи социальной фобии (Fyer et al., 1995; Pine et al. in press), что можно связать с уникальностью самого заболевания. Действительно, социальная фобия имеет наиболее ранний дебют из всех тревожных расстройств, в большинстве случаев проявляясь в подростковом возрасте (Eaton et al., 1991).

Темперамент в детстве и социальная фобия. Существуют заслуживающие доверия данные о связи между тревожными расстройствами и сдержанным поведением в незнакомой ситуации. В новой ситуации, особенно в присутствии других лиц, дети с особым типом темперамента затихают (Biederman et al., 1995; Kagan, 1995). Эти дети долго не решаются заговорить с незнакомым человеком, не принимают участия в групповых играх, их мимика скована — все это напоминает проявления социальной фобии. Исследования показывают, что сдержанное поведение имеет сильные генетические корни, хотя подвержено и влиянию внешних факторов. Предполагают, что сдержанное поведение — результат аномально низкого порога возбуждения миндалины, но имеются лишь косвенные доказательства этого предположения (Kagan, 1995). По-видимому, связь между сдержанным поведением и социальной фобией не столь однозначна. Имеются данные, что сдержанное поведение теснее связано с паническим расстройством, нежели с социальной фобией (Biederman et al., 1995). Тем не менее продолжают накапливаться данные о связи между сдержанным поведением в раннем детстве и подростковой социальной фобией.

Функциональная асимметрия мозга. Предполагается, что асимметрия функций лобных долей связана с особенностями поведения. При доминировании лобной доли правого полушария человек в стрессовой ситуации (в том числе в социальной ситуации) чаще выбирает пассивную стратегию поведения, тогда как при усиленной активности левой лобной доли человек выбирает активную стратегию преодоления. У детей со сдержанным поведением выявляется доминирование правой лобной доли, предопределяющее выбор пассивной стратегии (Davidson, 1995). Основным ограничением этой теории является ее недостаточная специфичность — она приложима не только к социальной фобии, а скорее объясняет предрасположенность к широкому кругу тревожных и аффективных расстройств.

Посттравматическое стрессовое расстройство

Клиническая картина. *Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР)*, как и острое стрессовое расстройство, характеризуется появлением симптомов сразу после психотравмирующего события (Davidson, Foa, 1991). Следовательно, у больных с ПТСР всегда обнаруживаются новые симптомы или изменение симптомов, которые отражают специфику травмы. Хотя больные с ПТСР придают разный уровень значимости произошедшему событию, у них у всех присутствуют симптомы, имеющие отношение к травме. Психотравмирующее событие, приводящее к развитию ПТСР, обычно предполагает переживание угрозы собственной смерти (или травмы) либо присутствие при смерти или повреждении других лиц (табл. 3.5). Переживая психотравмирующее событие, лица, у которых разовьется ПТСР, должны испытывать интенсивный страх или ужас. Подобные переживания могут быть как у свидетеля, так и у жертвы несчастного случая, преступления, боевого сражения, нападения, кражи детей, стихийного бедствия. Также ПТСР может развиваться у человека, узнавшего, что он болен смертельным заболеванием, или испытывающего систематическое физическое или сексуальное насилие. В этой главе обсуждается только, ПТСР поскольку вопросы его фармакологического лечения изучены значительно лучше. Отмечена прямая зависимость между тяжестью психологической травмы, которая, в свою очередь, зависит от степени угрозы жизни или здоровью, и вероятностью развития ПТСР.

Посттравматическое стрессовое расстройство характеризуется тремя группами симптомов: постоянное переживание психотравмирующего события; стремле-

Таблица 3.5. Диагностические критерии посттравматического стрессового расстройства

А. Человек пережил психотравмирующее событие, при котором имели место оба условия.

1. Человек был участником или свидетелем события, сопровождавшегося реальной смертью или ее угрозой, нанесением серьезного физического ущерба либо угрозой физической целостности в отношении его самого или других людей.
2. Человек испытал интенсивный страх, беспомощность или ужас. **Примечание:** у детей вместо этого может наблюдаться неадекватное поведение или возбуждение.

Б. Психотравмирующее событие служит предметом постоянных переживаний, которые могут принимать одну или несколько из следующих форм.

1. Повторяющиеся навязчивые гнетущие воспоминания о травме в виде образов, мыслей, ощущений. **Примечание:** у детей раннего возраста могут быть постоянные игры, сюжетно связанные с пережитой травмой.
2. Повторяющиеся мучительные сновидения, включающие сцены из пережитого события. **Примечание:** у детей возможны устрашающие сновидения без определенного содержания.
3. Человек действует или чувствует таким образом, как будто заново переживает психотравмирующее событие (в виде оживших переживаний, иллюзий, галлюцинаций или диссоциативных эпизодов по типу «флэшбэка», в том числе в момент пробуждения или при интоксикации). **Примечание:** у детей возможно повторяющееся разыгрывание эпизодов травмы.
4. Интенсивный психологический дискомфорт при контакте с внутренними или внешними стимулами, символизирующими или напоминающими психотравмирующее событие.
5. Физиологические реакции при контакте с внутренними или внешними стимулами, символизирующими или напоминающими психотравмирующее событие.

В. Постоянное избегание стимулов, связанных с травмой, а также ряд общих проявлений, отсутствовавших до травмы (необходимы не менее трех из следующих симптомов).

1. Стремление избежать мыслей, чувств или разговоров о травме.
2. Стремление избежать действий, мест, людей, способных напомнить о травме.
3. Невозможность вспомнить важные детали травмы.
4. Выраженное ограничение интересов и стремления участвовать в какой-либо деятельности.
5. Отстраненность, замкнутость.
6. Ослабление аффективных реакций (в том числе неспособность испытывать любовные чувства).
7. Ощущение безнадежности (отсутствие каких-либо ожиданий, связанных с карьерой, женитьбой, детьми или продолжительностью предстоящей жизни).

Г. Постоянные признаки повышенной возбудимости (отсутствовавшие до травмы), которые проявляются не менее чем двумя симптомами из следующих.

1. Трудности засыпания или поддержания сна.
2. Раздражительность или вспышки ярости.
3. Нарушение концентрации внимания.
4. Повышенная настороженность.
5. Усиленный стартл-рефлекс.

Д. Продолжительность симптомов, указанных в критериях Б, В, Г, не менее одного месяца.

Е. Расстройство причиняет клинически выраженный дискомфорт или нарушает жизнедеятельность больного в социальной, профессиональной или иных важных сферах.

Расстройство квалифицируется как острое, если продолжительность симптомов не превышает трех месяцев; хроническое — при сохранении симптомов более трех месяцев; отсроченное — если симптомы проявляются не ранее чем через шесть месяцев после психотравмирующего события.

ние избежать стимулов, напоминающих о психологической травме; повышенная вегетативная активация, в том числе усиленная реакция испуга (стартл-рефлекс). Внезапные болезненные погружения в прошлое, когда больной вновь и вновь переживает произошедшее так, как будто это случилось только сейчас (так называемые «флэшбэки»), — классическое проявление ПТСР. Постоянные переживания могут также выражаться в неприятных воспоминаниях, тяжелых сновидениях, усилении физиологических и психологических реакций на стимулы, так или иначе связанные с психотравмирующими событиями. Чтобы диагностировать ПТСР, у больного необходимо выявить хотя бы один из указанных симптомов, отражающих постоянное переживание психотравмирующего события. Другие симптомы ПТСР заключаются в попытках избежать мыслей и действий, связанных с травмой, ангедонии, снижении памяти на события, связанные с травмой, притуплении аффекта, ощущении отчуждения или дереализации, ощущении безнадежности.

Для постановки диагноза ПТСР необходимо выявить не менее трех из перечисленных симптомов. Из симптомов повышенной активации (инсомния, раздражительность, повышенная возбудимость, усиленный стартл-рефлекс) должны присутствовать по крайней мере два. Диагноз ПТСР ставится только в том случае, если отмеченные симптомы сохраняются не менее месяца. До достижения месяца диагностируют острое стрессовое расстройство. В DSM-IV выделены три типа ПТСР с различным течением. Острое ПТСР продолжается менее трех месяцев, хроническое ПТСР длится дольше. Отставленное ПТСР диагностируют в том случае, когда его симптомы становятся очевидными спустя шесть и более месяцев от момента травмы.

Поскольку тяжелая травма может вызывать целый комплекс биологических и поведенческих реакций, у больного, пережившего ее, могут возникать другие соматические, неврологические или психические расстройства. Неврологические расстройства особенно вероятны в том случае, когда травма подразумевала не только психологическое, но и физическое воздействие. У больного, перенесшего травму, часто развиваются аффективные расстройства (в том числе дистимия или большая депрессия), другие тревожные расстройства (генерализованное тревожное или паническое расстройства), наркомании. Исследования отмечают связь некоторых психических проявлений посттравматических синдромов с преморбидным статусом. Например, посттравматические симптомы чаще возникают у лиц с преморбидными тревожными или аффективными проявлениями, чем у лиц, бывших психически здоровыми. Таким образом, анализ преморбидного психического статуса важен для понимания симптомов, развивающихся после психотравмирующего события.

Течение. Вероятность развития симптомов, а также их тяжесть и стойкость прямо пропорциональны реальности угрозы, а также длительности и интенсивности травмы (Davidson, Foa, 1991). Так, у многих больных, перенесших длительную интенсивную травму с реальной угрозой жизни или физической целостности, развиваются острые стрессовые реакции, на фоне которых со временем может развиваться ПТСР. Однако у многих больных вслед за острыми стрессовыми проявлениями не развивается ПТСР. Более того, развернутая форма ПТСР имеет переменное течение, которое также зависит от природы травмы. У многих больных наблюдаются полные ремиссии, у других сохраняются лишь легкие симптомы. Только у 10% больных с ПТСР — вероятно, у тех, кто перенес наиболее тяжелую и длительную травму, — отмечается хрониче-

ское течение. Больные часто сталкиваются с напоминаниями о травме, которые могут спровоцировать обострение хронических симптомов.

Дифференциальный диагноз. При диагностике ПТСР следует проявлять осторожность — прежде всего необходимо исключить другие синдромы, которые могут появиться после травмы (рис. 3.3). Особенно важно распознавать поддающиеся лечению неврологические или соматические заболевания, которые могут вносить свой вклад в развитие посттравматических симптомов. Например, черепно-мозговая травма, наркомания или абстинентный синдром могут быть причиной симптомов, проявившихся сразу после травмы или спустя несколько недель. Выявление неврологических или соматических расстройств требует подробного сбора анамнеза, тщательного физикального обследования, а иногда и нейропсихологического исследования. При классическом неосложненном ПТСР сознание и ориентировка больного не страдают. Если при нейропсихологическом исследовании выявляется когнитивный дефект, отсутствовавший до травмы, следует исключить органическое поражение головного мозга.

Симптомы ПТСР бывает трудно отличить от проявлений панического расстройства или генерализованного тревожного расстройства, поскольку при всех трех состояниях наблюдаются выраженная тревога и повышенная реактивность вегетативной системы. Важное значение в диагностике ПТСР имеет установление временной связи между развитием симптомов и психотравмирующим событием. Кроме того, при

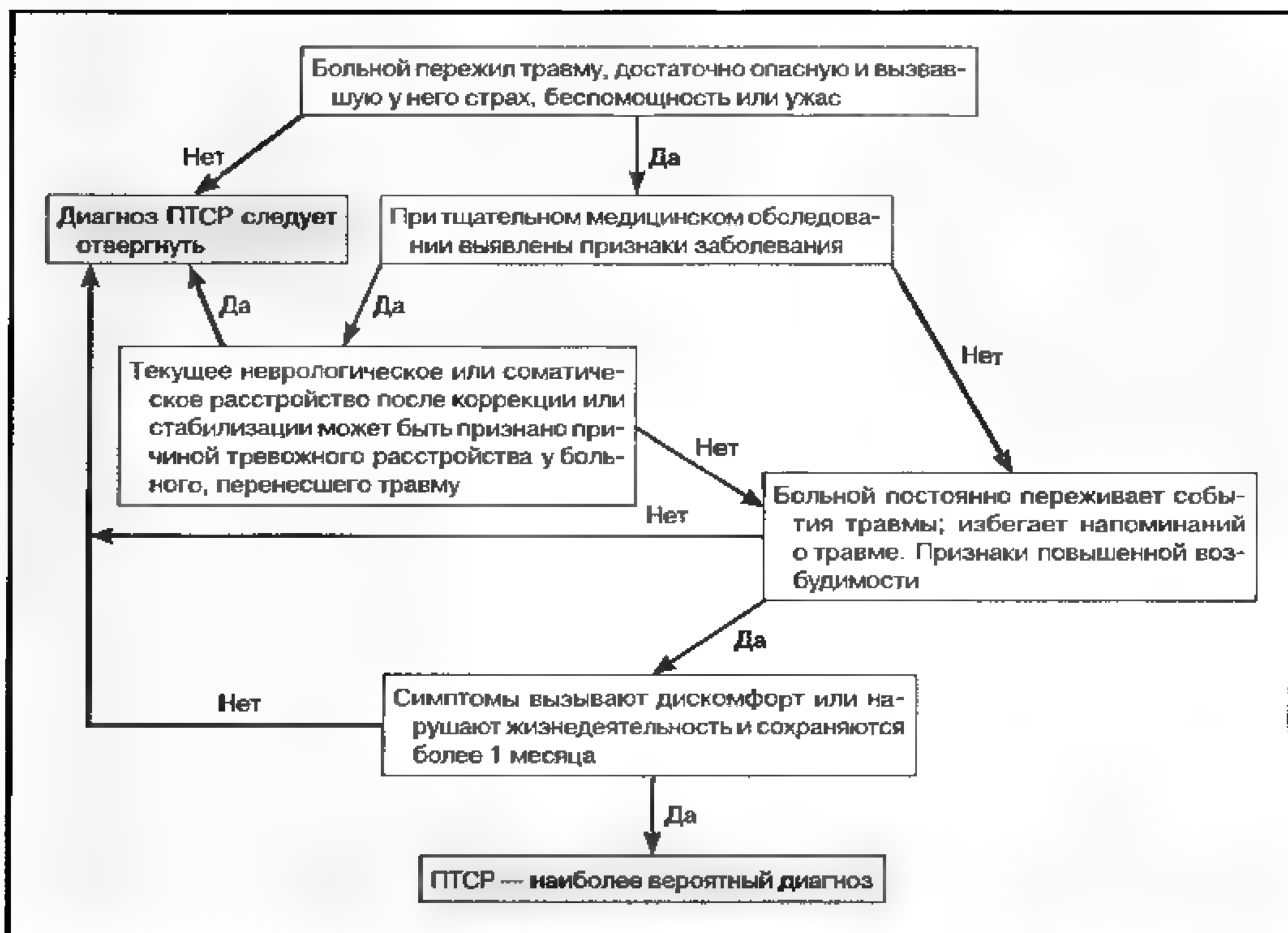


Рис. 3.3. Алгоритм диагностики посттравматического стрессового расстройства

ПТСР наблюдаются постоянное переживание травмирующих событий и стремление избежать любого напоминания о них, что не характерно для панического и генерализованного тревожного расстройства. ПТСР часто приходится дифференцировать и с большой депрессией. Хотя два эти состояния легко различить по их феноменологии, важно не пропустить у больных с ПТСР коморбидной депрессии, которая может оказать важное влияние на выбор терапии. Наконец, ПТСР следует дифференцировать с пограничным расстройством личности, диссоциативным расстройством или преднамеренной имитацией симптомов, которые могут иметь сходные с ПТСР клинические проявления.

Патогенез. Поскольку ПТСР — поведенческое расстройство, возникающее в результате прямого воздействия травмы, для понимания его патогенеза следует обратиться к многочисленным исследованиям травматического стресса у подопытных животных и у людей.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось. Одно из наиболее часто выявляемых при ПТСР изменений — нарушение регуляции секреции кортизола (Yehuda et al., 1995). Роль *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО)* в остром стрессе исследовалась многие годы. Накоплено большое количество информации о влиянии острого и хронического стресса на функционирование этой системы (Sapolsky, 1997). Например, выявлено: хотя при остром стрессе происходит увеличение уровня *кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ)*, *адренокортикотропного гормона (АКТГ)* и кортизола, со временем отмечается снижение высвобождения кортизола, несмотря на повышение уровня КРФ.

В отличие от большой депрессии, характеризующейся нарушением регулирующей функции ГГНО, при ПТСР выявляется усиление обратной связи в этой системе (Yehuda et al., 1995).

Таким образом, у больных с ПТСР отмечается более низкий уровень кортизола при обычных его суточных колебаниях и более высокая чувствительность кортикостероидных рецепторов лимфоцитов, чем у больных с депрессией и психически здоровых лиц. Более того, нейроэндокринологические тесты показывают, что при ПТСР отмечается повышенная секреция АКТГ при введении КРФ и повышенная реактивность кортизола в дексаметазоновом тесте. Полагают, что подобные изменения объясняются нарушением регуляции ГГНО на уровне гипоталамуса или гиппокампа. Например, Sapolsky (1997) утверждает, что травматический стресс через влияние на секрецию кортизола со временем вызывает патологию гиппокампа, и морфометрия с помощью МРТ показывает, что при ПТСР наблюдается уменьшение объема гиппокампа (Vemner et al., 1995).

Вегетативная нервная система. Поскольку гиперактивация вегетативной нервной системы — одно из ключевых проявлений ПТСР, предпринимались исследования норадренергической системы при данном состоянии. При введении йохимбина (блокатора α_2 -адренорецепторов) у больных ПТСР возникали погружения в болезненные переживания («флэшбэки») и паникоподобные реакции (Charney et al., 1993). Позитронно-эмиссионная томография свидетельствует, что эти эффекты могут быть связаны с повышением чувствительности норадренергической системы (Vemner et al., 1997). Указанные изменения можно связать с данными о дисфункции ГГНО, учитывая взаимодействие ГГНО и норадренергической системы.

Серотонин. Наиболее очевидные доказательства роли серотонина при ПТСР получены при фармакологических исследованиях у человека. Имеются также данные, полученные на моделях стресса у животных, которые также позволяют предполагать участие этого нейромедиатора в развитии ПТСР. Показано, что средовые факторы способны оказывать значительное влияние на серотонинергическую систему грызунов и человекообразных приматов (Azmitia, Whitaker-

Azmitia, 1995). Более того, предварительные данные показывают, что существует связь между внешними условиями воспитания детей и активностью у них серотонинергической системы. В то же время состояние серотонинергической системы при ПТСР остается плохо изученным. Необходимы дополнительные исследования с применением нейроэндокринологических тестов, нейровизуализации, молекулярно-генетических методов.

Условно-рефлекторная теория. Показано, что ПТСР можно объяснить исходя из условно-рефлекторной модели тревоги (LeDoux, 1996). При ПТСР глубокая травма может служить безусловным стимулом и теоретически может влиять на функциональное состояние миндалины и связанных с ней нейронных кругов, генерирующих чувство страха. Гиперактивность этой системы может объяснить наличие «флэшбэков» и общее усиление тревоги. Внешние проявления, связанные с травмой (например, звуки битвы), могут служить условными стимулами. Поэтому схожие звуки по механизму условного рефлекса смогут вызвать активацию миндалины, что приведет к «флэшбэку» и усилению тревоги. Через связи миндалины и височной доли активация нейронного круга, генерирующего страх, может «оживить» следы памяти о психотравмирующем событии даже в отсутствие соответствующих внешних стимулов.

Среди наиболее перспективных были исследования, изучавшие усиление стартл-рефлекса под влиянием страха. В качестве условного стимула выступали вспышка света или звук, их включали после предъявления безусловного стимула — удара током. Увеличение амплитуды стартл-рефлекса при предъявлении условного стимула позволяло оценить степень влияния страха на рефлекс. В эту реакцию, по-видимому, вовлечен нейронный круг, генерирующий страх и описанный LeDoux (1996). Хотя в полученных данных имеются некоторые разночтения (Grillon et al., 1996; Morgan et al., 1995), они указывают на возможную связь между ПТСР и потенцированным страхом стартл-рефлексом. Методы нейровизуализации также свидетельствуют о вовлечении при ПТСР образований, имеющих отношение к генерации тревоги и страха, прежде всего миндалины, гиппокампа и других структур височной доли (Bremner et al., 1997; Shin et al., 1997).

Генерализованное тревожное расстройство

Клиническая картина. Генерализованное тревожное расстройство характеризуется частыми или постоянными опасениями и тревогой, которые возникают по поводу реальных событий или обстоятельств, вызывающих озабоченность человека, но явно чрезмерны по отношению к ним (Schweizer, 1995) (табл. 3.6). Например, студенты часто боятся экзаменов, но у студента, постоянно озабоченного возможностью провала, несмотря на хорошие знания и неизменно высокие оценки, можно заподозрить генерализованное тревожное расстройство. Больные с генерализованным тревожным расстройством могут не осознавать чрезмерность своих опасений, однако выраженная тревога вызывает у них дискомфорт. Для того чтобы диагностировать генерализованное тревожное расстройство, необходимо, чтобы указанные симптомы отмечались достаточно часто на протяжении не менее шести месяцев, тревога не поддавалась контролю и, кроме того, выявлялись не менее трех из шести соматических или когнитивных симптомов. К числу таких симптомов относят: ощущение беспокойства, быструю утомляемость, мышечное напряжение, инсомнию. Следует заметить, что тревожные опасения — общее проявление многих тревожных расстройств. Так, больные с паническим расстройством испытывают опасения по поводу панических атак, больные с социальной фобией — по поводу возможных социальных контактов, больные с обсессивно-компульсивным расстройством — по поводу навязчивых идей или ощущений. Беспокойство при генерализованном тревожном расстройстве имеет более

Таблица 3.6. Диагностические критерии генерализованного тревожного расстройства

А. Чрезмерные тревога или беспокойство (тревожные ожидания), связанные с рядом событий или действий (например, работой или учебой) и отмечающиеся большую часть времени на протяжении не менее шести месяцев.
Б. Тревога с трудом поддается произвольному контролю.
В. Тревога и беспокойство сопровождаются не менее чем тремя из шести следующих симптомов (причем, по крайней мере некоторые симптомы присутствуют большую часть времени на протяжении последних шести месяцев).
1. Беспокойство, ощущение взвинченности, состояние на грани срыва.
2. Быстрая утомляемость.
3. Нарушение концентрации внимания.
4. Раздражительность.
5. Мышечное напряжение.
6. Нарушения сна (затруднения засыпания и поддержания сна, беспокойный сон, неудовлетворенность качеством сна).
Примечание: у детей допускается наличие только одного из симптомов.
Г. Направленность тревоги или беспокойство не ограничиваются мотивами, характерными для других расстройств. Например, тревога или беспокойство не связаны только с наличием панических атак (как при паническом расстройстве), возможностью попасть в неловкое положение на публике (как при социальной фобии), возможностью заражения (как при обсессивно-компульсивном расстройстве), пребыванием вне дома (как при сепарационном тревожном расстройстве), увеличением веса (как при нервной анорексии), наличием многочисленных соматических жалоб (как при соматизированном расстройстве), возможностью развития опасного заболевания (как при ипохондрии), обстоятельствами психотравмирующего события (как при посттравматическом стрессовом расстройстве).
Д. Тревога, беспокойство, соматические симптомы вызывают клинически значимый дискомфорт или нарушают жизнедеятельность больного в социальной, профессиональной или иных важных сферах.
Е. Нарушения не вызваны прямым физиологическим действием экзогенных веществ (в том числе веществ, вызывающих зависимость, или лекарственных препаратов) или общим заболеванием (например, гипотиреозом), а также не отмечаются только при возникновении аффективных расстройств, психотического расстройства и не связаны с общим расстройством развития.

глобальный характер, чем при других тревожных расстройствах. Генерализованное тревожное расстройство наблюдается и у детей. Диагностика этого состояния у детей требует наличия лишь одного из шести соматических или когнитивных симптомов, указанных в диагностических критериях.

Течение. Симптомы генерализованного тревожного расстройства часто наблюдаются у больных, обращающихся к врачам общей практики. Обычно такие больные предъявляют неопределенные соматические жалобы: на утомляемость, мышечные боли или напряжение, легкие нарушения сна. Отсутствие данных проспективных эпидемиологических исследований не позволяет с уверенностью высказаться о течении этого состояния. Однако ретроспективные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что генерализованное тревожное расстройство — хроническое состояние, так как у большинства больных симптомы отмечались на протяжении многих лет до установления диагноза.

Дифференциальный диагноз. Как и другие тревожные расстройства, генерализованное тревожное расстройство следует дифференцировать с другими психическими, соматическими, эндокринологическими, метаболическими, неврологическими заболеваниями (рис. 3.4). Кроме того, при установлении диагноза, следует иметь в виду возможность сочетания с другими тревожными расстройствами: паническим расстройством, фобиями, обсессивно-компульсивным и посттравматическим стрессовым расстройствами. Диагноз генерализованного тревожного расстройства ставится при обнаружении полного набора симптомов в отсутствие коморбидных тревожных расстройств. Однако для того, чтобы диагностировать генерализованное тревожное расстройство при наличии других тревожных состояний, необходимо установить, что тревога и беспокойство не ограничиваются только кругом обстоятельств и тем, характерных для других расстройств. Таким образом, правильный диагноз предполагает выявление симптомов генерализованного тревожного расстройства при исключении или в присутствии других тревожных состояний. Поскольку у больных с генерализованным тревожным расстройством нередко развивается большая депрессия, это состояние также необходимо исключить и правильно разграничить с генерализованным тревожным расстройством. В отличие от депрессии, при генерализованном тревожном расстройстве тревога и беспокойство не связаны с аффективными нарушениями.

Патогенез. Из всех тревожных расстройств генерализованное тревожное расстройство наименее изучено. Недостаток информации отчасти объясняется довольно серъ-

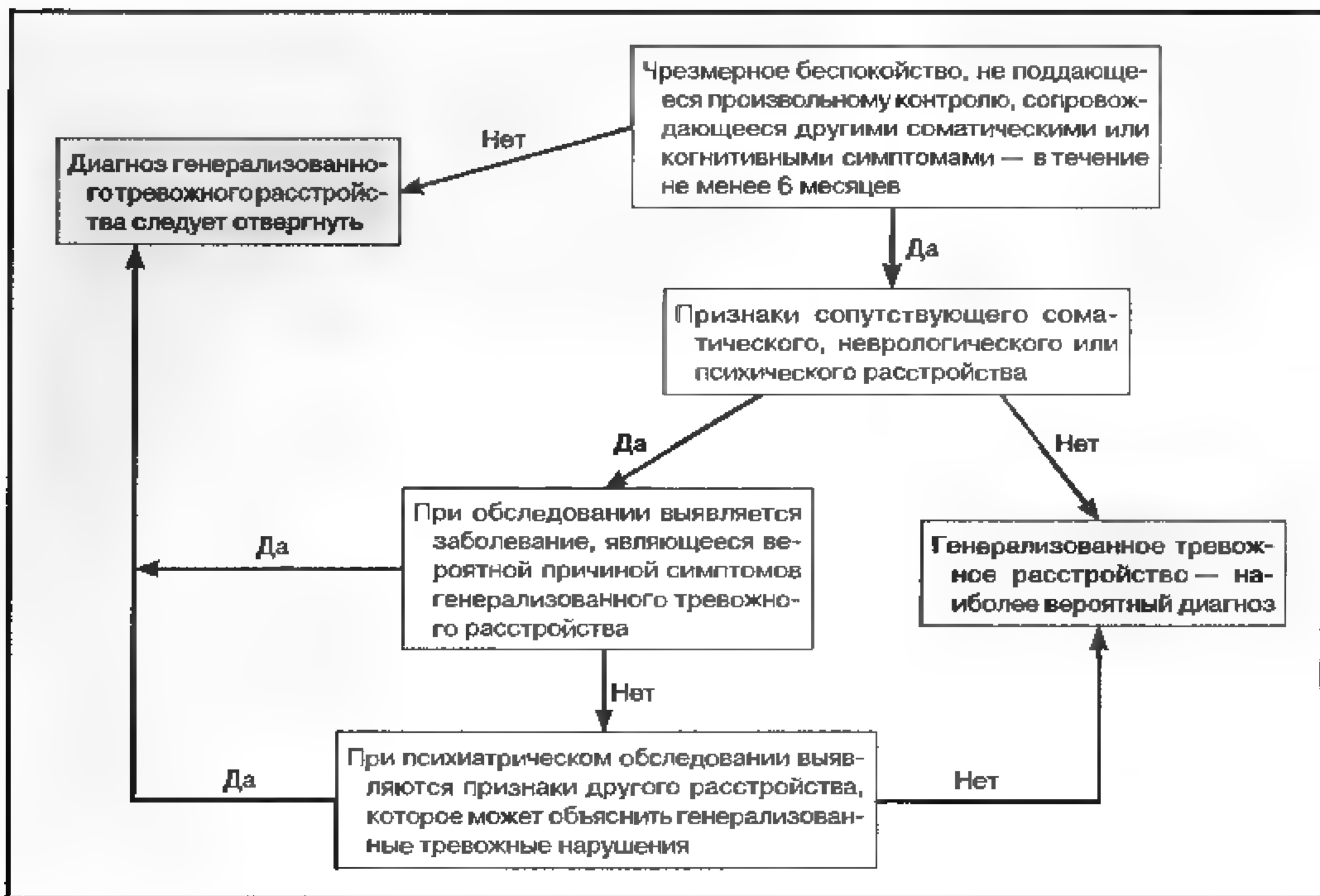


Рис. 3.4. Алгоритм диагностики генерализованного тревожного расстройства

езными изменениями во взглядах на это состояние за последние 15 лет. В течение этого времени границы генерализованного тревожного расстройства постепенно сужались, тогда как границы панического расстройства — расширялись. Недостаток патофизиологических данных объясняется и тем, что больные редко направляются к психиатрам для лечения изолированной генерализованной тревоги. У больных с генерализованным тревожным расстройством обычно обнаруживают коморбидные аффективные и тревожные расстройства, и в эпидемиологических исследованиях больные с изолированным генерализованным тревожным расстройством выявляются редко. Поэтому многие патофизиологические исследования, скорее, направлены на то, чтобы получить данные, позволяющие дифференцировать генерализованное тревожное расстройство с коморбидными аффективными и тревожными расстройствами, прежде всего — с паническим расстройством и большой депрессией, для которых свойственна особенно высокая коморбидность с генерализованным тревожным расстройством.

Генеалогические исследования. Проведение серии близнецовых и генеалогических исследований позволило обнаружить различия между генерализованным тревожным расстройством, паническим расстройством и большой депрессией (Fyer et al., 1995; Kendler et al., 1995; Weissman, 1990). Полученные данные свидетельствуют, что паническое расстройство передается в семьях иным образом, чем генерализованное тревожное расстройство или депрессия; в то же время различия между последними двумя состояниями менее отчетливы. Основываясь на данных исследования взрослых женщин-близнецов, ученые (Kendler et al., 1995) предположили, что генерализованное тревожное расстройство и большая депрессия имеют общую генетическую основу, которая проявляется тем или другим расстройством под влиянием внешних факторов. Ученые (Lesh et al., 1996) также выявили связь между полиморфизмом по переносчику, участвующему в обратном захвате серотонина, и уровнем нейротизма, который, в свою очередь, тесно связан с симптомами большой депрессии и генерализованного тревожного расстройства. Результаты длительного проспективного исследования у детей подтвердили эту точку зрения (Pine et al., in press). Оказалось, что связи между генерализованным тревожным расстройством у детей и большой депрессией у взрослых не менее тесны, чем между депрессией у детей и генерализованным тревожным расстройством у взрослых, а также между генерализованным тревожным расстройством у детей и взрослых и между большой депрессией у детей и взрослых.

Отличия от панического расстройства. В ряде исследований сравнивали нейробиологические изменения при паническом и генерализованном тревожном расстройствах. Хотя был выявлен ряд различий между этими двумя состояниями, оба они отличаются от состояния психически здоровых лиц по одним и тем же показателям. Например, сравнительное исследование анксиогенной реакции на введение лактата или вдыхание углекислого газа показало, что при генерализованном тревожном расстройстве эта реакция усилена по сравнению со здоровыми лицами, а паническое расстройство отличается от генерализованного тревожного лишь более выраженной одышкой (Coplan, Klein, 1996; Johnson, Lydiard, 1995). Таким образом, у пациентов с генерализованным тревожным расстройством реакция характеризовалась высоким уровнем тревоги, сопровождающимся соматическими жалобами, но не связанным с дыхательной дисфункцией. Кроме того, у больных с генерализованным тревожным расстройством выявлена сглаженность кривой секреции гормона роста в ответ на введение клонидина — как и при паническом расстройстве или большой депрессии (Abelson et al., 1991), а также изменение вариабельности кардиоинтервалов и показателей активности серотонинергической системы (Johnson, Lydiard, 1995).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина — уникальный класс препаратов. До их создания в 80-х годах XX века поиск новых препаратов для лечения тревоги, как и большинства других психических расстройств, осуществлялся эмпирически — на основе случайных клинических наблюдений (Carlsson, 1987). Психотропные препараты, разработанные до СИОЗС, действовали на многие нейромедиаторные системы. Напротив, СИОЗС были созданы таким образом, чтобы избирательно действовать только на зону пресинаптического обратного захвата серотонина в окончаниях серотонинергических нейронов. Этот выбор был предопределен наблюдениями, которые свидетельствовали о том, что общим свойством препаратов, эффективных при тревоге и депрессии, является способность тормозить обратный захват серотонина в мозге (Carlsson, 1987).

Эффективность СИОЗС в терапии тревоги и депрессии указала на важную роль серотонина в патогенезе этих состояний. Это привело к созданию на лабораторных животных новых моделей психических расстройств и дало новое направление генетическим исследованиям у человека (Lesch et al., 1996). Эффективность СИОЗС при широком спектре психических нарушений также стимулировала поиски сходства и различия в нейрохимической основе тревожных и депрессивных расстройств. В клинической практике СИОЗС приобрели широкую популярность, поскольку сочетают высокую эффективность при целом ряде психических расстройств с хорошей переносимостью и безопасностью.

В настоящее время применяют пять препаратов, относящихся к СИОЗС: флуоксетин, сертралин, пароксетин, флувоксамин, циталопрам. Шестой препарат — зимелидин — был отозван, поскольку на фоне его приема было отмечено несколько случаев синдрома Гийена—Барре. В данной главе дается общая характеристика всех пяти препаратов как единой группы, индивидуальные различия препаратов подчеркиваются только в том случае, когда они имеют клиническое значение.

Несколько крупных рандомизированных контролируемых клинических испытаний продемонстрировали эффективность СИОЗС в терапии острых эпизодов различных типов тревожных расстройств (Boyer, 1995). Если не рассматривать обсессивно-компульсивное расстройство (которому посвящена специальная глава), то наибольший опыт применения СИОЗС накоплен при паническом расстройстве. При этом состоянии отмечена эффективность флувоксамина, пароксетина, сертралина, циталопрама. Хотя данные о сравнительной эффективности различных препаратов СИОЗС практически отсутствуют, можно полагать, что все они одинаково эффективны при паническом расстройстве. Различия между препаратами касаются, главным образом, продолжительности периода полуэлиминации и способности взаимодействовать с другими препаратами. Последняя особенность преимущественно зависит от различий во влиянии на печеночные ферменты, осуществляющие метаболизм препаратов.

Имеются лишь единичные публикации, посвященные эффективности СИОЗС при других тревожных расстройствах (помимо панического расстройства). Два из трех небольших исследований продемонстрировали эффективность флувоксамина и сертралина при социальной фобии, тогда как исследование пароксетина дало менее определенные результаты (Marshall et al., 1996). В одном исследовании показана эффективность флуоксетина при ПТСР, причем он оказался действенным при пос-

ледствиях травм гражданского населения, но не у ветеранов войн (Van der Kolk, 1994). Нет публикаций об эффективности СИОЗС при изолированном генерализованном тревожном расстройстве. Хотя накоплены данные об эффективности большинства СИОЗС при паническом расстройстве, только для пароксетина это показание одобрено FDA.

СИОЗС оказались эффективными и в лечении большой депрессии и дистимии, которые часто сочетаются с паническим расстройством (Song et al., 1993; Montgomery et al., 1994). Более того, контролируемые клинические исследования СИОЗС при тревожных расстройствах не всегда исключали пациентов с коморбидными аффективными симптомами. Поэтому остается неясным, в какой из групп тревожных больных СИОЗС более эффективны: у больных с коморбидной депрессией или без нее. Известно, что СИОЗС способны предотвращать рецидив большой депрессии, однако лишь в немногих исследованиях это свойство изучалось в приложении к тревожным расстройствам. Тем не менее СИОЗС назначаются для профилактики рецидивов тревожных расстройств на месяцы и годы в тех случаях, когда они оказались эффективными в лечении острых эпизодов (Schweizer et al., 1995).

Проведено мало прямых сравнительных исследований эффективности СИОЗС и других препаратов, эффективных при тревожных расстройствах. Клиницисты часто предпочитают СИОЗС трициклическим антидепрессантам, ингибиторам МАО и бензодиазепинам, поскольку у них более благоприятный профиль побочных эффектов, они практически не вызывают лекарственной зависимости, не создают серьезной опасности при передозировке (Coplan et al., 1995).

СИОЗС тормозят обратный захват серотонина в пресинаптическом окончании. Многочисленные научные исследования подтверждают, что с этим механизмом связан их антидепрессивный эффект (Barker, Blakely, 1995; Jacobs, Fornal, 1995). В частности, показано, что препараты, тормозящие обратный захват серотонина, эффективны на моделях депрессии у животных. Результаты исследований на моделях тревоги у животных оказались более переменными, однако это можно отнести за счет неадекватности самой модели (Coplan, Klein, 1996). Например, остается неясным, может ли эксперимент с созданием конфликтной ситуации «приближение-избегание» служить моделью панического расстройства (Goddard, Charney, 1997).

Общепризнано, что блокада обратного захвата серотонина лежит в основе терапевтического действия СИОЗС, однако остается неясным, каким образом этот нейрохимический механизм приводит к клиническому улучшению. Потому терапевтический эффект СИОЗС, как у подопытных животных, так и у людей, проявляется лишь спустя много дней. По-видимому, он не может быть объяснен непосредственно блокадой обратного захвата, которая развивается сразу (Barker, Blakely, 1995). Предполагают, что при длительном приеме препарата усиливается влияние серотонинергических нейронов ядер шва на префронтальную кору и лимбические структуры (Coplan et al., 1995). Но как это соотносится с уменьшением тревожных и депрессивных расстройств у человека, остается неизвестным.

Основное преимущество СИОЗС над другими препаратами заключается в более благоприятном профиле побочных эффектов (Preskorn, 1996). Особенно важно, что СИОЗС оказывают минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему. В противоположность этому трициклические антидепрессанты могут вызывать нарушения сердечной проводимости и падение артериального давления. К наиболее

частым побочным эффектом СИОЗС относятся раздражительность и тревога, которые могут нарушать сон (особенно если лечение начинают с высоких доз), а также головная боль. Нередко наблюдаются и желудочно-кишечные нарушения: тошнота, запор, понос, анорексия. Один из наиболее неприятных аспектов применения СИОЗС заключается в том, что они часто вызывают сексуальную дисфункцию у обоих полов, в частности — снижение либидо и аноргазмию. К более редким побочным эффектам относятся задержка мочи, потливость, нарушения зрения, акатизия, головокружение, повышенная утомляемость, двигательные нарушения. Как и другие антидепрессанты, СИОЗС способны провоцировать манию. Поскольку прямые сравнительные исследования риска развития мании при применении антидепрессантов различных групп практически не проводились, остается неясным, более безопасны СИОЗС в этом отношении или нет.

Абсолютных противопоказаний к применению СИОЗС практически нет. Тем не менее их следует с осторожностью комбинировать с другими препаратами. СИОЗС тормозят активность различных изоферментов цитохрома Р450 — семейства печеночных ферментов, осуществляющих метаболизм многих лекарственных препаратов. В результате концентрация в крови некоторых препаратов, если их назначают вместе с СИОЗС, может достигать токсического уровня. Например, это происходит при комбинации трициклических антидепрессантов с флуоксетином или сертралином, теофиллина или галоперидола — с флувоксамином, фенитоина — с флуоксетином (Nemeroff et al., 1996; Preskorn, 1996). Тем не менее СИОЗС можно комбинировать с трициклическим антидепрессантом, но при условии регулярного контроля за концентрацией трициклического препарата в крови. В то же время комбинации СИОЗС с ингибиторами МАО следует избегать ввиду опасности серьезных побочных эффектов, таких как серотониновый синдром. В любом случае, прежде чем назначать СИОЗС, следует осведомиться в соответствующих изданиях о возможности их взаимодействия с другими препаратами, которые принимает больной (Cirauro et al., 1995; Nemeroff et al., 1996; Preskorn, 1996).

СИОЗС не вызывают серьезных осложнений, даже если их доза в пять или десять раз превышает терапевтическую. Хотя при этом у взрослых возможны возбуждение, рвота, изредка — эпилептические припадки, ни одного летального исхода при передозировке только одного СИОЗС не зарегистрировано. В то же время описаны два летальных исхода, последовавших после приема высоких доз флуоксетина (не менее 1800 мг) в комбинации с другими препаратами.

Азапироны — класс лекарственных препаратов с высоким сродством к серотониновым 5-НТ_{1А}-рецепторам, расположенным на теле и в окончаниях серотонинергических нейронов, а также в дендритах постсинаптических нейронов, с которыми контактируют серотонинергические окончаниями (Coplan et al., 1995; Feighner, 1987). Эта группа включает три препарата: буспирон, гепирон, ипсапирон. На лабораторных моделях тревоги у животных азапироны действуют подобно бензодиазепинам, хотя их эффект менее выражен. По-видимому, этот эффект объясняется тем, что они являются парциальными агонистами пресинаптических 5-НТ_{1А}-рецепторов. Эффективность азапиронов показана и на моделях депрессии у животных.

Буспирон зарегистрирован как препарат для лечения генерализованного тревожного расстройства (Feighner, 1987; Rickels et al., 1993, 1988). Как и в случае СИОЗС,

эффект буспирона при генерализованном тревожном расстройстве проявляется лишь после нескольких дней постоянного приема. Буспирон не уступает по эффективности бензодиазепинам при этом заболевании, хотя действует не столь быстро, как они (Rickels et al., 1988). Рандомизированное клиническое испытание продемонстрировало эффективность буспирона и при большой депрессии, особенно если та сопровождалась выраженной тревогой; однако валидность этих результатов была поставлена под сомнение из-за большого количества выбывших из исследования. В рандомизированном исследовании показано также, что буспирон уменьшает тревогу больных алкоголизмом, страдающих коморбидным генерализованным тревожным расстройством, после детоксикации.

В то же время, в отличие от СИОЗС, азапироны, по результатам нескольких исследований, оказались неэффективными при паническом расстройстве (Coplan et al., 1995). Хотя существуют данные о возможной эффективности азапиронов при социальной фобии, в контролируемом исследовании доказать это не удалось (Liebowitz, Marshall, 1995). Таким образом, существующие данные свидетельствуют об эффективности азапиронов лишь при генерализованном тревожном расстройстве. При этом азапироны выгодно отличаются от бензодиазепинов — основного терапевтического средства при этом заболевании — отсутствием толерантности и риска развития лекарственной зависимости.

Хотя точка приложения азапиронов известна, остается неясным, как этот механизм приводит к терапевтическому эффекту. Азапироны могут действовать как парциальные агонисты на постсинаптические серотониновые 5-HT_{1A} -рецепторы в гиппокампе и префронтальной коре (Coplan et al., 1995), а также на пресинаптические ауторецепторы на телах серотонинергических нейронов (Coplan et al., 1995). Поскольку эффект азапиронов развивается в течение нескольких дней, по-видимому, он не связан с их непосредственным действием на рецепторы. Исследования на животных позволяют предположить, что анксиолитический эффект этих препаратов связан с их действием на пресинаптические рецепторы, а антидепрессивный эффект — с действием на постсинаптические рецепторы (Lucki, Wieland, 1990).

Азапироны редко вызывают побочные эффекты. Что особенно важно, при их применении не возникают толерантность, лекарственная зависимость, психомоторные и когнитивные побочные эффекты, характерные для бензодиазепинов, а при прекращении приема — синдром отмены. В отличие от трициклических антидепрессантов, азапироны не оказывают неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистую систему. Тем не менее при их приеме возможны желудочно-кишечные нарушения, головная боль, иногда беспокойство, раздражительность и нарушения сна. Эти побочные эффекты редко бывают столь выраженными, что требуют отмены препарата. Имеется несколько сообщений о развитии экстрапирамидных расстройств при приеме азапиронов, однако они носят казуистический характер.

Азапироны следует с осторожностью комбинировать с ингибиторами МАО ввиду опасности повышения артериального давления.

Трициклические антидепрессанты. Как и в случае большинства других препаратов, применяющихся уже длительное время, терапевтическое действие трициклических антидепрессантов при депрессии и тревожных расстройствах было обнаружено случайно. Способность этих препаратов уменьшать депрессию была замечена в ходе

клинических испытаний при психозах, а их благоприятное действие при тревожных расстройствах — в результате эмпирического перебора различных лекарственных средств в попытке помочь таким больным (Carlsson, 1987).

Термин «трициклические антидепрессанты» указывает на общую химическую структуру препаратов. Все они состоят из двух бензольных колец, соединенных семичленным кольцом. В зависимости от химической структуры трициклические антидепрессанты разделяют на несколько групп. Так, одна из групп включает третичные амины (имипрамин, амитриптилин, кломипрамин и доксепин), другая — вторичные амины (дезипрамин, нортриптилин, протриптилин и амоксапин). Два вторичных амина (дезипрамин и нортриптилин) представляют собой деметилированные производные третичных аминов (соответственно имипрамина и амитриптилина). Поскольку третичные амины частично метаболизируются путем деметилирования, у больных, принимающих амитриптилин и имипрамин, в крови циркулируют как третичные, так и вторичные амины. Трициклические антидепрессанты в прошлом считались препаратом выбора при целом ряде тревожных расстройств, но в настоящее время их используют реже. Снижение их популярности объясняется не тем, что они менее эффективны, чем новые препараты, а, скорее, тем, что последние превосходят их по безопасности. Трициклические антидепрессанты по-прежнему считаются высокоэффективным средством лечения различных тревожных расстройств.

При паническом расстройстве трициклические антидепрессанты применяются особенно часто. История их применения началась с клинического наблюдения — у больных, принимавших трициклические соединения, был отмечен регресс панических атак. В последующем ряд исследователей отметили эффективность этих препаратов при паническом расстройстве с агорафобией и без нее (Klein, 1993). Первоначально для лечения панических атак преимущественно применялся имипрамин, но последующие контролируемые исследования продемонстрировали также эффективность кломипрамина, нортриптилина и других препаратов этой группы (Pollack, Smoller, 1995; Mavissakalian, Perel, 1995; Schweizer et al., 1995). Изучение эффективности ингибиторов обратного захвата серотонина позволяет предположить, что терапевтическое действие зависит от влияния на серотонинергическую систему, которое — из трициклических антидепрессантов — особенно выражено у кломипрамина. Однако это, вероятно, слишком упрощенное предположение. СИОЗС могут косвенно влиять и на норадренергическую систему (Coplan et al., 1997). Действительно, тот факт, что дезипрамин, преимущественно влияющий на норадренергическую передачу, эффективен при паническом расстройстве, подтверждает, что терапевтический эффект при этом состоянии можно получить путем воздействия как на серотонинергическую, так и на норадренергическую системы.

В первоначальных исследованиях Klein подчеркнул фармакологические различия между паническим расстройством, реагирующим на трициклические антидепрессанты, но не на бензодиазепины, и генерализованным тревожным расстройством, при котором эффективны бензодиазепины, но не трициклические антидепрессанты. Однако недавно справедливость этого заключения была поставлена под вопрос, поскольку в контролируемом исследовании была продемонстрирована эффективность трициклических антидепрессантов и при генерализованном тревожном расстройстве (Rickels et al., 1993). Таким образом, трициклические антидепрессанты могут применяться и в терапии генерализованного тревожного расстройства, осо-

бенно при наличии опасений о возможности развития лекарственной зависимости от бензодиазепинов.

Хотя проведено относительно мало контролируемых исследований эффективности лекарственных средств при ПТСР, опубликованы результаты по крайней мере четырех исследований, оценивавших эффективность трициклических антидепрессантов при ПТСР, однако их результаты переменны. В одном из исследований отмечена некоторая эффективность амитриптилина, в другом имипрамин был признан неэффективным, в третьем оказалось, что имипрамин уступает по эффективности фенелзину (Marshall et al., 1996). Ввиду отсутствия убедительных клинических исследований в настоящее время невозможно окончательно определить роль трициклических антидепрессантов в лечении ПТСР. Поскольку СИОЗС более безопасны и лучше переносятся и, кроме того, имеются некоторые данные об их эффективности при ПТСР, трициклические антидепрессанты рекомендуют назначать этой категории больных только при неэффективности СИОЗС. Кроме того, трициклические антидепрессанты не считаются препаратами выбора и в терапии социальной фобии, как специфической, так и генерализованной ее форм (Liebowitz, Marshall, 1995), поскольку имеются убедительные данные об эффективности ингибиторов МАО и СИОЗС при данном заболевании.

Механизм действия трициклических антидепрессантов не ясен до конца. Большинство препаратов оказывают прямое влияние на несколько нейромедиаторных систем, в том числе катехоламинергические, индоламинергические и холинергические. В доклинических исследованиях установлено их влияние на обратный захват серотонина и норадреналина в мозге (Barker, Blakely, 1995). Препараты этой группы в различной степени блокируют переносчики, осуществляющие обратный захват разных нейромедиаторов. Например, дезипрамин относительно избирательно действует на обратный захват норадреналина, а кломипрамин — на обратный захват серотонина; остальные представители в большей или меньшей степени влияют на оба типа переносчиков. Как и в случае СИОЗС, непосредственное действие трициклических антидепрессантов на обратный захват нейромедиаторов не может полностью объяснить терапевтический эффект препаратов, который развивается на протяжении нескольких дней или недель. Отсроченный характер терапевтического эффекта свидетельствует о том, что он связан с медленными процессами в головном мозге. Можно предположить, что положительное влияние трициклических антидепрессантов на тревогу объясняется постепенными изменениями серотонинергической и катехоламинергической передачи, изменениями в системе второго посредника и изменениями в активности генетического аппарата.

Применение трициклических антидепрессантов ограничивают их побочные эффекты. Наиболее значимый из них связан с влиянием на внутрисердечную проводимость, имеющим дозозависимый характер и приводящим к изменениям на ЭКГ. При применении этих препаратов возможны тахикардия, увеличение интервала QT, блокада ножек пучка Гиса, изменения интервала ST и зубца T. По некоторым данным, эти изменения чаще встречаются у детей, чем у взрослых. Поэтому при назначении трициклических антидепрессантов детям нужна особая осторожность. Трициклические антидепрессанты способны также вызывать ортостатическую гипотензию, блокируя постсинаптические α_1 -адренорецепторы. Эти побочные эффекты осложняют применение трициклических антидепрессантов и делают их гораздо более опасными в случае передозировки, чем СИОЗС.

Другие побочные эффекты трициклических антидепрессантов не столь опасны, но могут быть причиной отказа больного от приема препарата. К ним относятся холинолитические эффекты: сонливость, задержка мочи, сухость во рту, запор и другие желудочно-кишечные расстройства, нарушение аккомодации; особенно часто они возникают при приеме третичных аминов. Кроме того, могут возникать нарушение когнитивных функций, связанное с блокадой гистаминовых рецепторов, расстройства сексуальной функции (аноргазмия, замедленная эякуляция, снижение либидо). Как и СИОЗС, трициклические антидепрессанты способны провоцировать маниакальные эпизоды — остается неизвестным, всем ли препаратам это свойство присуще в одинаковой мере. Однако имеются данные, свидетельствующие о том, что способность провоцировать маниакальные эпизоды свойственна всем препаратам данного класса.

Наиболее важными противопоказаниями к назначению трициклических антидепрессантов являются заболевания сердца или серьезный риск передозировки. Закрытоугольная глаукома — менее частое, но не менее серьезное противопоказание. Холинолитическое действие приводит к мидриазу, что способствует повышению внутриглазного давления у этих больных. Хотя при открытоугольной глаукоме трициклические антидепрессанты использовать можно, предварительно рекомендуется проконсультировать больного у офтальмолога. С особой осторожностью трициклические антидепрессанты следует назначать пожилым людям, даже если у них нет сопутствующих заболеваний, — у них велик риск падений, вызванных ортостатической гипотензией. С осторожностью назначают эти препараты и детям, учитывая возможный кардиотоксический эффект, а также подросткам в связи с относительно высоким риском передозировки в этой возрастной группе.

При использовании трициклических антидепрессантов следует учитывать возможность лекарственного взаимодействия. При их комбинации с препаратами, тормозящими активность цитохрома Р450 (например, СИОЗС), концентрация трициклических антидепрессантов может достигать токсического уровня даже при назначении низких доз. Комбинация с другими препаратами, обладающими холинолитическим действием, может вызывать делирий и задержку мочи. При сочетании с препаратами, оказывающими седативное и снотворное действие (например, бензодиазепинами или антигистаминными средствами), возможно угнетение функции ЦНС, а при комбинации с нейролептиками или β -адреноблокаторами — кардиотоксическое действие (даже при использовании малых доз).

При интоксикации трициклическими антидепрессантами наибольшая опасность связана с нарушением сердечной проводимости и развитием угрожающей жизни аритмии. Разница между терапевтической и токсической дозами достаточно мала (узкое терапевтическое окно), и при приеме 1 г возможен летальный исход. Эта доза меньше, чем то количество препарата, которое больной обычно принимает за неделю. При интоксикации могут также возникать ортостатическая гипотензия, проявления холинолитического и антигистаминного действия. Риск токсического эффекта увеличивается при комбинации трициклических антидепрессантов с препаратами, снижающими артериальное давление, блокирующими холинергическую передачу и вызывающими седативный эффект.

Ингибиторы моноаминооксидазы. Терапевтический эффект ингибиторов моноаминооксидазы (ИМАО) был открыт случайно в 1950 году у противотуберкулезного препа-

рата ипрониазида. С тех пор ИМАО успешно применяются в терапии депрессивных и тревожных расстройств (Thase, Rush, 1995). Благодаря высокой эффективности, даже у больных, устойчивых к действию других групп препаратов, они прочно вошли в арсенал средств для лечения тревожных расстройств. Тем не менее их применение ограничено хотя и относительно редкими, но потенциально фатальными побочными эффектами (Murphy et al., 1987).

Моноаминоксидаза — один из основных ферментов, участвующих в метаболической деградации катехоламинов и индоламинов. Одна из изоформ — МАО-А, содержащаяся в желудочно-кишечном тракте, мозге и печени, — преимущественно метаболизирует норадреналин и серотонин. Другая изоформа — МАО-В, содержащаяся в мозге, печени и тромбоцитах (но не в желудочно-кишечном тракте), — преимущественно метаболизирует дофамин, фенилэтиламин и бензиламин (Murphy et al., 1987). Фенелзин и транилципромин относятся к неселективным ингибиторам МАО, которые тормозят активность как МАО-А, так и МАО-В. Считается, что торможение МАО-А имеет важное значение в терапии тревожных и депрессивных расстройств, тогда как торможение МАО-В применяется в лечении болезни Паркинсона. Селегилин в малых дозах избирательно тормозит активность МАО-В, в больших — ингибирует обе формы фермента. Поэтому он обычно используется для лечения болезни Паркинсона, а не тревоги или депрессии. Поскольку указанные препараты необратимо связываются с МАО, восстановление активности фермента после прекращения лечения возможно лишь путем синтеза его новых молекул — на это обычно уходит 1–2 месяца (Murphy et al., 1987). Новый препарат моклобемид является обратимым селективным ингибитором МАО-А. Поскольку после отмены препарата нет необходимости ждать, пока синтезируются новые молекулы фермента, этот препарат предоставляет большую степень свободы при выборе лечения в резистентных случаях. Хотя большинство исследований было посвящено оценке эффективности при тревожных и депрессивных расстройствах «старых», неселективных ИМАО, более поздние работы сосредоточены на изучении клинических возможностей новых, обратимых ИМАО.

ИМАО эффективны в лечении панического расстройства, социальной фобии, ПТСР (Liebowitz, Marshall, 1995). В ряде случаев ИМАО особенно эффективны, например, при некоторых вариантах депрессии, осложненных паническими атаками, в том числе при атипичной депрессии. Кроме того, ИМАО эффективны при социальной фобии. По крайней мере в четырех крупных исследованиях показано, что они особенно полезны при генерализованной форме этого расстройства (Liebowitz, Marshall, 1995).

Поскольку МАО в мозге осуществляет катаболизм биогенных аминов, ингибиторы МАО тормозят метаболизм нейромедиаторов-моноаминов, увеличивая их биодоступность и пролонгируя их действие (Murphy et al., 1987). Взаимоотношения между непосредственным эффектом и лечебным действием при тревожных расстройствах остаются неясными. Как и в случае с СИОЗС или трициклическими антидепрессантами, клинический эффект ИМАО проявляется через несколько дней или недель, в то время как фермент блокируется уже первой дозой препарата. Существует несколько теорий, объясняющих терапевтический эффект ИМАО. Основная суть их сводится к тому, что немедленно наступающие изменения доступности нейротрансмиттера приводят к адаптивным изменениям в экспрессии генов. В свою очередь это вызывает изменение количества или чувствительности рецепторов, состояния пострецепторных систем передачи сигналов.

Наиболее серьезный побочный эффект при применении ИМАО — артериальная гипертензия, возникающая в результате потребления тираминсодержащих продуктов или напитков («сырная» реакция). В норме МАО в желудочно-кишечном тракте осуществляет метаболическую деградацию тирамина, который способен спровоцировать повышение артериального давления, способствуя высвобождению эндогенных катехоламинов. Тирамин присутствует во многих продуктах и напитках, включая мясо, сыр и вино. Поступление тирамина на фоне блокады МАО провоцирует тяжелый гипертонический криз с признаками симпатической гиперактивности: лихорадкой, дрожью, профузным потоотделением и возможной угрозой для жизни (Murphy et al., 1987). Во время криза может возникнуть опасное для жизни нарушение сердечного ритма. Пациенты, принимающие ИМАО, при появлении признаков гипертонического криза должны быть немедленно госпитализированы в отделение интенсивной терапии.

Помимо этого редкого, но опасного побочного эффекта, ИМАО способны вызывать и другие осложнения, ограничивающие их применение, в том числе ортостатическую гипотензию, возбуждение, сонливость, увеличение веса, угнетение сексуальных функций. Как и другие антидепрессанты, ИМАО способны спровоцировать маниакальный эпизод у больного, имеющего соответствующую предрасположенность.

ИМАО следует назначать только тем пациентам, которые будут строго следовать рекомендациям врача относительно диетических ограничений, что является залогом безопасности лечения. Например, эти препараты обычно не рекомендуют назначать больным, имеющим выраженный когнитивный дефект и плохо контролирующим свое поведение. Спровоцировать гипертонический криз у больных, принимающих ИМАО, могут не только тираминсодержащие продукты, но и любые препараты с симпатомиметической активностью. Опасные последствия могут возникать в результате лекарственного взаимодействия ИМАО с наркотическими анальгетиками, пероральными гипогликемическими средствами, леводопой. Как и трициклические антидепрессанты, ИМАО следует с осторожностью назначать пожилым пациентам из-за опасности ортостатической гипотензии.

ИМАО чрезвычайно токсичны при передозировке, причем симптомы интоксикации не обязательно проявляются немедленно. К ним относятся эпилептические припадки, нарушения сердечного ритма, рабдомиолиз и коагулопатии.

Бензодиазепины. Появление бензодиазепинов в 60-х годах XX века произвело революцию в психофармакологии. Своим названием данный класс препаратов обязан общей для всех химической структуре, включающей бензольное кольцо, соединенное с семичленным diazepиновым кольцом (Enna, M hler, 1987). Индивидуальные фармакологические свойства бензодиазепинов зависят от замещений в кольцах. До появления бензодиазепинов в качестве седативных и снотворных средств чаще всего использовали барбитураты. Но бензодиазепины быстро вытеснили барбитураты, поскольку последние могли вызвать тяжелое угнетение дыхания, а после длительного применения — опасный синдром отмены. Поскольку бензодиазепины более безопасны, в настоящее время барбитураты редко бывают задействованы в повседневной практике лечения тревоги и инсомнии.

Врачи чаще всего назначают бензодиазепины для получения анксиолитического эффекта, который обнаруживается при относительно низких дозах, а также в качестве

снотворного. По силе анксиолитического эффекта бензодиазепины часто подразделяют на высокопотенциальные (клоназепам и алпразолам) и низкопотенциальные (хлордиазепоксид, диазепам и большинство других препаратов для приема внутрь). Показатели силы анксиолитического эффекта не следует путать с показателями распределения препаратов или периодом полуэлиминации (Shader, Greenblatt, 1995). Сила препарата определяется дозой, необходимой для получения определенного эффекта; период полуэлиминации характеризует время, необходимое для осуществления метаболизма и элиминации препарата. Период полураспределения определяется временем, необходимым для распределения в богатых липидами тканях, таких как головной мозг, а период полуэлиминации — временем, необходимым для осуществления метаболизма. Следует отметить, что многие бензодиазепины образуют клинически активные метаболиты. Как правило, для высокопотенциальных бензодиазепинов характерен относительно короткий период полураспределения и полуэлиминации, хотя эта особенность свойственна и некоторым низкопотенциальным бензодиазепинам. Сила препаратов имеет важное клиническое значение. Например, в лечении панического расстройства чаще всего применяют высокопотенциальные бензодиазепины. От периода полуэлиминации зависит вероятность развития толерантности, зависимости и синдрома отмены: при приеме препаратов с более быстрым распределением и элиминацией чаще возникает лекарственная зависимость (Shader, Greenblatt, 1995).

В ряде рандомизированных контролируемых клинических испытаний показана эффективность низкопотенциальных бензодиазепинов при генерализованном тревожном расстройстве (Shader, Greenblatt, 1995). Однако многие из этих публикаций сложно интерпретировать, поскольку они были сделаны до введения DSM-IV. Поскольку определение генерализованного тревожного расстройства претерпело важные изменения, неясно, в какой мере результаты более ранних клинических исследований приложимы к тому состоянию, границы которого очерчены современными критериями. Тем не менее бензодиазепины считаются эффективными при генерализованном тревожном расстройстве, независимо от того, на основании каких критериев оно диагностировано (Shader, Greenblatt, 1995). Что касается лечения панического расстройства, то наиболее полные данные имеются о применении двух высокопотенциальных бензодиазепинов алпразолама и клоназепама (Ballenger et al., 1988; Rickels et al., 1988). Проведено три контролируемых клинических испытания высокопотенциальных бензодиазепинов при социальной фобии. В одном из них клоназепам имел преимущество перед плацебо, в других эффективность доказать не удалось, в том числе из-за методологических изъянов, помешавших прийти к определенному выводу (Liebowitz, Marshall, 1995). В контролируемом исследовании алпразолама при ПТСР эффективность препарата доказать не удалось (Marshall, 1996).

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — важнейший тормозной медиатор в мозге. Существует по крайней мере два класса рецепторов: ГАМК_A и ГАМК_B. Бензодиазепины действуют только на ГАМК_A-рецепторы. ГАМК_A-рецептор — это макромолекулярный комплекс, который включает участок связывания бензодиазепинов (бензодиазепиновый рецептор) и лиганд-зависимый хлорный канал. Соединение ГАМК с рецептором приводит к открытию канала, и ионы хлора устремляются внутрь клетки, что приводит к ее гиперполяризации и повышению порога клеточного возбуждения (Enna, Möhler, 1987). Через активацию ГАМК_A-рецепторов действу-

ют многие вещества, в том числе барбитураты, алкоголь, бензодиазепины (Shader, Greenblatt, 1995). Бензодиазепины и другие препараты действуют на различные участки ГАМК_A-комплекса. Поэтому при одновременном приеме, например, алкоголя и бензодиазепинов их эффект суммируется, что может привести к летальному исходу. В отличие от трициклических антидепрессантов и СИОЗС, терапевтический эффект бензодиазепинов проявляется после приема первой дозы. Следовательно, именно взаимодействие бензодиазепинов с ГАМК_A-рецепторами определяет клинический эффект. Поскольку бензодиазепиновые рецепторы располагаются по всему мозгу, специальные нейрональные системы, обеспечивающие анксиолитический эффект, обнаружить не удалось. Последние исследования показывают, что выработка условно-рефлекторного страха обеспечивается лимбическими структурами, включая септо-гиппокампальный комплекс и миндалину (LeDoux, 1996).

В отличие от трициклических антидепрессантов и ингибиторов МАО, бензодиазепины не оказывают сколько-нибудь серьезного влияния на сердечно-сосудистую систему, что делает их незаменимыми при широком спектре соматических заболеваний, сопровождающихся тревогой. Хотя бензодиазепины в средних дозах способны вызвать угнетение дыхания, этот их эффект не столь драматичен, как у других седативных и снотворных средств. Наиболее распространенные побочные эффекты бензодиазепинов связаны с угнетающим действием на ЦНС. К ним относятся быстрая утомляемость, сонливость, нарушение концентрации внимания, особенно при приеме высоких доз. Бензодиазепины также ухудшают когнитивные функции (в том числе память, способность к обучению) и могут вызывать атаксию (Schweizer et al., 1995). Хотя бензодиазепины могут усилить депрессию, высокопотенциальные представители этой группы способны уменьшать выраженность депрессивных симптомов. У детей и больных с органическими поражениями мозга бензодиазепины могут вызывать расторможенность, характеризующуюся вспышками ярости, возбуждением, импульсивностью. Но главным ограничителем применения бензодиазепинов, по-видимому, является риск возникновения физической зависимости и синдрома отмены (Woods et al., 1992). Как и другие препараты, угнетающие ЦНС, бензодиазепины могут вызывать зависимость.

Следует избегать назначения бензодиазепинов больным, у которых в анамнезе отмечались наркомания или лекарственная зависимость. Если же потребность в них все же возникает, то у этой категории больных их нужно использовать с крайней осторожностью (Woods et al., 1992). Органические поражения мозга с когнитивными нарушениями также являются относительным противопоказанием к назначению бензодиазепинов, поскольку они могут вызвать расторможенное поведение и усугубить когнитивный дефект (Schweizer et al., 1995). Поскольку у больных с нарушением функции печени активные метаболиты бензодиазепинов могут накапливаться, эти препараты следует с осторожностью использовать у пожилых, даже если у них нет когнитивных нарушений. Аналогичные предосторожности должны соблюдаться и в отношении лиц, страдающих легочными заболеваниями, — учитывать способность бензодиазепинов угнетать дыхание. Опасно комбинировать бензодиазепины с другими средствами, угнетающими ЦНС, например, алкоголем или барбитуратами, — это может привести к тяжелому угнетению дыхания с летальным исходом, даже если каждое из этих средств вводится в малой дозе (Schweizer et al., 1995; Woods et al., 1992).

По сравнению с трициклическими антидепрессантами и ингибиторами МАО бензодиазепины относительно безопасны при передозировке (если принимаются без других препаратов), но при комбинации с другими средствами, угнетающими ЦНС, может возникать опасность для жизни.

Другие препараты

Описанные выше препараты являются основными средствами лечения при тревожных расстройствах, но при этих состояниях иногда используются и другие средства.

Бета-адреноблокаторы. Хотя бета-адреноблокаторы применяются при различных психических расстройствах, их эффективность при таких состояниях не доказана. Препараты этой группы малоэффективны как при паническом, так и при генерализованном тревожном расстройствах. Определенный интерес представляют данные об использовании бета-адреноблокаторов при ПТСР, но и в этом случае убедительных данных, подтверждающих их эффективность, нет. Возможно, единственное установленное показание для бета-адреноблокаторов — «тревога исполнения» (performance anxiety), возникающая, например, во время экзамена или публичного выступления и являющаяся специфической формой социальной фобии. Основное преимущество этих препаратов перед бензодиазепинами заключается в минимальном влиянии на когнитивные функции. При «тревоге исполнения» бета-адреноблокаторы назначаются однократно, но при необходимости возможен повторный прием. Чаще всего используют пропранолол в дозе от 10 до 40 мг — его следует принять за час до выступления. Следует заметить, что эти препараты неэффективны при генерализованной форме социальной фобии.

Агонисты альфа-адренергических рецепторов. Согласно одной из теорий, в патогенезе панического расстройства и близких к нему тревожных состояний важную роль играет гиперактивность нейронов голубого пятна. Поскольку агонист α_2 -адренорецепторов клонидин снижает возбудимость нейронов голубого пятна, он может быть эффективен при этих расстройствах. Это предположение было подтверждено при исследовании абстинентного синдрома у наркоманов, который сопровождается тревогой и повышением активности нейронов голубого пятна. Оказалось, что клонидин при этом состоянии оказывает положительный эффект и может применяться в качестве вспомогательного средства. Контролируемые клинические испытания свидетельствуют, что клонидин может оказывать умеренный эффект и при паническом расстройстве, однако побочные эффекты ограничивают его применение.

Антиконвульсанты. Растет интерес к применению антиконвульсантов при различных психических заболеваниях. Лучше всего изучен эффект карбамазепина и вальпроевой кислоты при биполярном расстройстве. К применению антиконвульсантов у больных с биполярным расстройством подтолкнули экспериментальные данные. Изучение лабораторной модели эпилепсии на животных выявило нейробиологические феномены, характерные для биполярного расстройства. Предварительные данные показывают, что вальпроевая кислота может быть эффективна при паническом расстройстве, но этот результат должен быть подтвержден в рандомизированных клинических испытаниях (Kess et al., 1993). Имеются также данные об успешном применении вальпроевой кислоты при ПТСР. В настоящее время вальпроевая кислота считается препаратом третьего ряда в терапии тревожных расстройств. Она показана в случае неэффективности других средств при наличии возможных признаков биполярного расстройства.

Другие антидепрессанты, воздействующие на серотонинергическую и норадренергическую передачу. Тразодон — антидепрессант, активирующий серотонинергическую систему, возможно,

посредством своего метаболита — мета-хлорфенилпиперазина. Хотя тразодон не является препаратом первого ряда при большинстве тревожных расстройств, в рандомизированном клиническом исследовании показана его эффективность при генерализованном тревожном расстройстве (Rickels et al., 1993). Тразодон не оказывает существенного влияния на сердечную проводимость, но может вызывать ортостатическую гипотензию. Приапизм — редкий, но существенный побочный эффект препарата.

В настоящее время появился целый ряд новых препаратов, которые имеют некоторые свойства традиционных средств, применяющихся в терапии тревожных расстройств (Shader, Greenblatt, 1995). К ним относится венлафаксин, блокирующий обратный захват как серотонина, так и норадреналина. Он может быть эффективен при паническом расстройстве, но опыт его применения невелик. Нефазодон, структурно близкий к тразодону и, как и он, метаболизирующийся с образованием хлорфенилпиперазина, тоже может оказывать положительное действие при некоторых тревожных расстройствах. Предварительные данные показывают, что ритансерин, антагонист 5-НТ₂-рецепторов, не эффективен при тревожных расстройствах. Из других серотонинергических препаратов, которые могут оказывать положительное действие при тревожных расстройствах, следует назвать одансетрон, антагонист 5-НТ₃-рецепторов. По предварительным данным, он эффективен при генерализованном тревожном расстройстве.

Экспериментальные методы лечения. Фундаментальные исследования панического расстройства позволяют искать новые средства лечения этого состояния и других тревожных расстройств. Основываясь на гипотезе о возможной роли кальций-зависимых механизмов в системе второго посредника при психических расстройствах, ученые (Benjamin et al., 1995) исследовали эффективность инозитола при паническом расстройстве, обсессивно-компульсивном расстройстве и большой депрессии. Хотя в одном из небольших контролируемых клинических испытаний были получены положительные результаты при лечении панического расстройства, данная терапия по-прежнему считается экспериментальной. Основываясь на данных о взаимосвязи между гипервентиляцией и мозговым кровотоком при паническом расстройстве, было предпринято исследование антагонистов кальция, которое показало некоторый положительный эффект (Johnson, Lydiard, 1995). Учитывая, что инфузия холецистокинина способна провоцировать панические атаки у лиц с предрасположенностью к ним, в настоящее время разрабатываются антагонисты холецистокининовых рецепторов в качестве потенциальных антипанических и анксиолитических средств (Coplan, Klein, 1996).

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

В данном разделе рассмотрены клинически важные вопросы, связанные с лечением тревожных расстройств. Приведенные алгоритмы облегчат выбор препаратов. Кроме того, для каждого препарата даны дозы, позволяющие добиться максимального терапевтического эффекта (табл. 3.7), рассмотрены меры, позволяющие преодолеть резистентность к терапии. Основное внимание уделено лечению больных с острой тревогой. Однако большинство тревожных расстройств имеют хроническое или рецидивирующее течение, основная масса пациентов нуждается в длительном лечении (Rapee, Barlow, 1991). Вопросы, связанные с длительным лечением тревожных расстройств, рассмотрены в общем виде. Для более глубокого знакомства с проблемой заинтересованного читателя можно отослать к работе Schweizer et al. (1995).

Таблица 3.7. Основные препараты для лечения тревожных расстройств

Препарат	Торговое название	Дозировка (таблетки/ капсулы)
<i>Бензодиазепины</i>		
Алпразолам	Ксанакс, кассадан	0,25; 0,5; 1,0; 2,0 мг
Галазепам	Паксипам	20; 40 мг
Диазепам	Реланиум, валиум	2; 5; 10 мг
Клоназепам	Антелепсин, клонопин	0,5; 1,0; 2,0 мг
Клоразепат	Транксен	3,75; 7,5; 15 мг
Лоразепам	Ативан, мерлит	0,5; 1,0; 2,0 мг
Оксазепам	Тазепам, серакс	10; 15 мг
Флуразепам	Далман	15; 30 мг
Хлордiazепоксид	Элениум, либриум	5; 10; 25 мг
<i>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина</i>		
Пароксетин	Паксил	10; 20; 30; 40 мг
Сертралин	Золофт	50; 100 мг
Флувоксамин	Феварин, лювокс	25; 50; 100 мг
Циталопрам	Ципрамил	20; 40 мг
Флуоксетин	Прозак	20 мг; 10 мг/5 мл (сироп)
<i>Трициклические антидепрессанты</i>		
Амитриптилин	Триптизол, элавил	10; 25; 50; 75; 100; 150 мг
Дезипрамин	Норпрамин	10; 25; 50; 75; 100; 150 мг
Имипрамин	Мелипрамин, тофранил	10; 25; 50; 75; 100; 125; 150 мг
Кломипрамин	Анафранил	25; 50; 75 мг
Нортриптилин	Памелор	10; 25; 50; 75 мг
<i>Азапироны</i>		
Буспирон	Буспар, спитомин	5; 10; 15 мг
<i>Ингибиторы моноаминооксидазы</i>		
Транилципромин	Парнат	10 мг
Фенелзин	Нардил	15 мг

Лечение больного с тревожным расстройством начинается с углубленного психиатрического и общего обследования. Правильный выбор препарата возможен только после установления точного диагноза, распознавания коморбидных состояний, сопутствующих соматических заболеваний.

Следует особо подчеркнуть значимость диагностики коморбидных состояний. Например, у больных с тревожным расстройством нередко встречается депрессия, только при ее распознавании и коррекции лечение будет успешным. Кроме того, тревожные расстройства часто осложняются формированием зависимости от психотропных препаратов, что требует особого подхода к лечению. Другой пример: при неосложненном генерализованном тревожном расстройстве препаратом выбора могут быть бензодиазепины, однако они неэффективны, если генерализованное тревожное расстройство сочетается с большой депрессией, и нецелесообразны у больных, злоупотребляющих психотропными веществами.

Подбор лечения требует также учета соматического статуса больного. Все больные с недавно возникшей тревогой должны подвергаться тщательному физикальному осмотру с целью выявления признаков соматических или неврологических заболеваний, способных вызвать симптомы тревожных расстройств. Важное значение для выбора терапии имеет также тщательно собранный анамнез о препаратах, которые больной принимает в настоящее время и которые он принимал в прошлом. При подозрении на злоупотребление психотропными средствами необходимо лабораторное исследование. Обычно в консультации невролога нет необходимости, но при выявлении симптомов неврологического заболевания необходимо тщательное неврологическое обследование.

Паническое расстройство с агорафобией и без агорафобии

Если диагностировано паническое расстройство (с агорафобией или без нее) и исключена соматическая или неврологическая патологии, то препаратами выбора обычно служат СИОЗС, но в некоторых ситуациях делается исключение (рис. 3.5).

У большинства больных с паническим расстройством, особенно при коморбидной большой депрессии или при наличии в анамнезе злоупотребления психоактивными веществами, лечение должно начинаться с СИОЗС. Первоначально больным с паническим расстройством назначают очень низкие дозы: 5–10 мг флуоксетина, 25 мг флувоксамина, 25 мг сертралина или 10 мг пароксетина. Пациента следует полностью проинформировать о побочных эффектах СИОЗС, особое внимание нужно уделить возможному повышению возбудимости. Следует также упомянуть о побочных эффектах в сексуальной сфере и риске развития маниакального состояния. Врач должен обратить внимание на сопутствующую терапию. Вначале СИОЗС назначают в утренние часы, учитывая возможность возбуждения. Но некоторые больные, напротив, испытывают сонливость — в этом случае прием препарата целесообразно перенести на вечер.

Дозу СИОЗС увеличивают постепенно, обычно один раз в неделю, внимательно наблюдая, не произошло ли на фоне повышения дозы усиления тревоги или учащения панических атак. Спустя несколько недель дозу можно наращивать быстрее. При усилении тревоги дозу снижают либо наращивают медленнее. Контроль концентрации СИОЗС в крови в клинической практике не используется, однако бывает необходимо следить за концентрацией сопутствующих препаратов, например, трициклических антидепрессантов.

Анксиолитический эффект СИОЗС обычно проявляется не ранее, чем через неделю после начала терапии. Терапевтическое действие достигает максимума через несколько недель или месяцев — в зависимости от переносимости препарата и, следовательно, скорости наращивания дозы. При паническом расстройстве эффективны те же дозы, что и при большой депрессии. Нижняя граница эффективных доз соответствует 20 мг/сут флуоксетина и пароксетина, 50 мг/сут сертралина, 150 мг/сут флувоксамина, 40 мг/сут циталопрама. Суточную дозу большинства СИОЗС можно принимать один раз в день.

Хотя убедительных данных о преимуществах в эффективности того или иного препарата нет, есть целый ряд факторов, влияющих на выбор препарата у данного конкретного больного. Например, если больной, наряду с СИОЗС, должен принимать

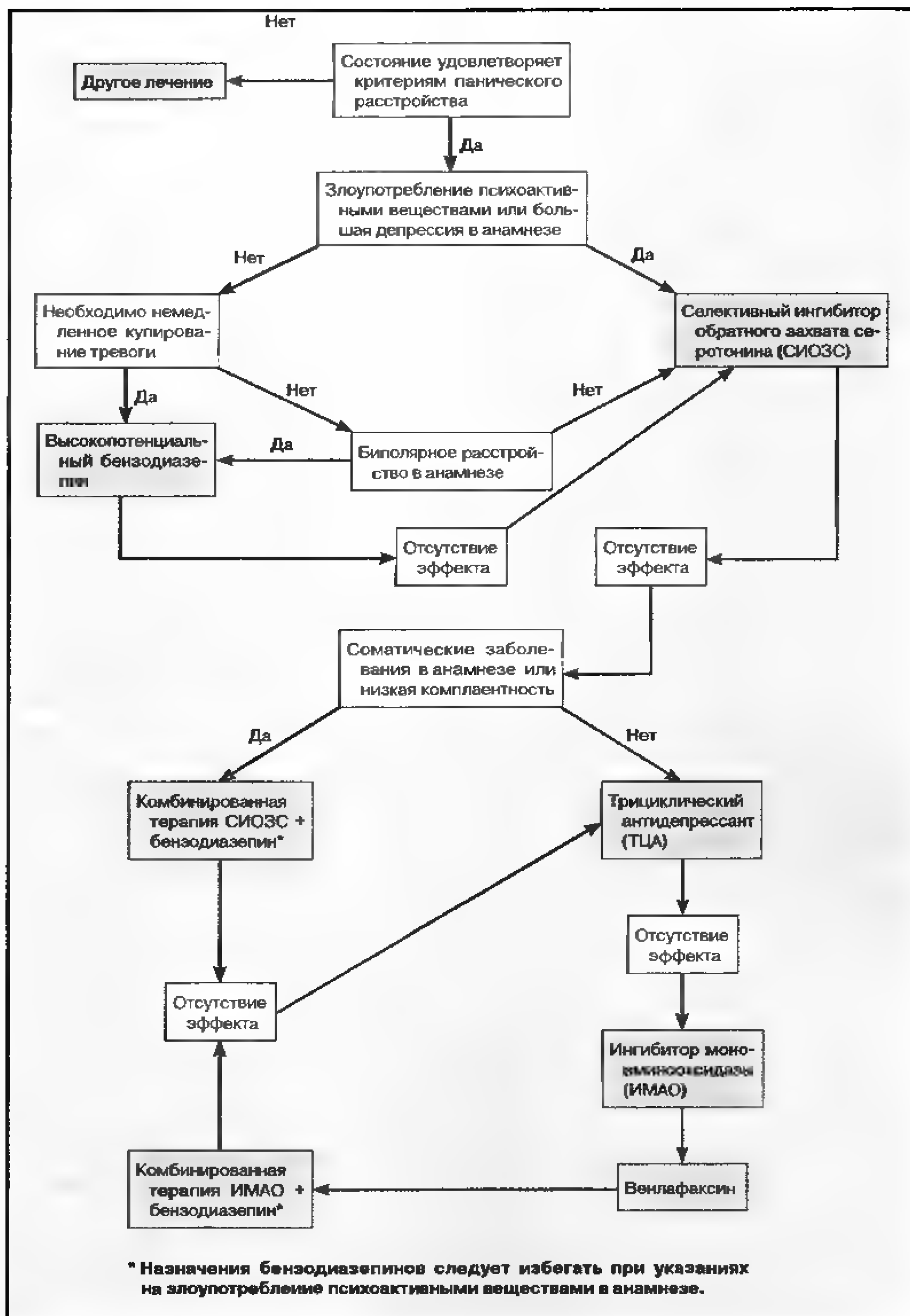


Рис. 3.5. Алгоритм лечения панического расстройства

другие препараты, выбор СИОЗС зависит от его влияния на цитохром Р450 — нужно избегать назначения препарата, который, влияя на метаболизм другого средства, может вызвать осложнения. Кроме того, нужно учитывать и различия в фармакокинетических показателях. Так, «недисциплинированным» больным предпочтительнее назначать препараты с длительным периодом полуэлиминации, например, флуоксетин. Если больной пропускает прием препарата с коротким периодом полуэлиминации, то возможно развитие синдрома отмены с рикошетным усилением тревоги. Но при приеме препарата с длительным периодом полуэлиминации эти явления встречаются редко. Но если больной будет нуждаться в назначении других препаратов, то лучше выбрать СИОЗС с более коротким периодом полуэлиминации. Так, из-за длительного периода жизни концентрация флуоксетина в крови остается достаточно высокой в течение нескольких недель после отмены препарата. Это затрудняет назначение других средств, особенно ингибиторов МАО и трициклических антидепрессантов, которые нередко назначают в случаях, резистентных к лечению.

Высокопотенциальные бензодиазепины показаны при паническом расстройстве, главным образом, в двух ситуациях. Во-первых, бензодиазепины могут быть препаратом выбора у больных, не имеющих зависимости от психотропного средства и коморбидной большой депрессии, когда необходимо быстро купировать парализующую больного тревогу (эффект СИОЗС развивается слишком медленно). Но даже в отсутствие анамнестических указаний на злоупотребление психотропными веществами больного необходимо подробно проинформировать о риске физической зависимости. Именно из-за этого риска бензодиазепины считаются препаратами второго ряда в лечении панического расстройства. Обычно больным назначают СИОЗС, а бензодиазепины используют только на начальном этапе для быстрого купирования симптомов.

Кроме того, применение бензодиазепинов предпочтительнее у больных с маниакальным состоянием в анамнезе. В отличие от других средств лечения панического расстройства, бензодиазепины не провоцируют манию и могут использоваться для лечения этого состояния.

Лечение бензодиазепинами, так же как и СИОЗС, начинают с низких доз. Обычно предпочтение отдается клоназепаму, отчасти из-за более высокого риска синдрома отмены при приеме алпразолама. Тем не менее имеются единичные сообщения, что клоназепам чаще вызывает усиление депрессии, чем алпразолам. У многих больных клоназепам эффективен в дозе 0,25–0,5 мг 2–3 раза в день (при необходимости допускается дополнительный прием той же дозы). При умеренно выраженном паническом расстройстве эффективная суточная доза обычно не превышает 2 мг. Но иногда для достижения полной ремиссии дозу приходится увеличивать до 4 мг/сут. Лечение алпразоламом начинают с дозы 0,25–0,5 мг 3 раза в день с последующим ее увеличением до 2–6 мг/сут. Но в некоторых случаях дозу приходится увеличивать до 10 мг/сут — максимальной рекомендуемой дозы (Lydiard et al., 1992). Из-за короткого периода полуэлиминации алпразолам назначают 4 раза в день, при необходимости допускается прием дополнительной дозы.

При положительном эффекте прием препарата должен быть продлен как минимум на 6 месяцев. На фоне отмены бензодиазепинов может возникать абстинентная симптоматика. В этих случаях рекомендуют более медленное снижение доз в течение 1–2 месяцев. Отмену бензодиазепинов может облегчить и вспомогательная психотерапия когнитивно-поведенческого характера (Barlow, 1988; Otto, Whittall, 1995). Если

пациент плохо переносит даже медленное снижение дозы, то рекомендуют заменить препарат на бензодиазепин с более длительным периодом полуэлиминации или добавить СИОЗС и лишь затем попытаться отменить бензодиазепин. При хорошем эффекте лечение целесообразно продолжать длительное время. Но многие больные тем не менее предпочитают отменить препараты как можно быстрее.

При неэффективности СИОЗС возможно назначение бензодиазепаина, трициклического антидепрессанта или нового смешанного ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина (например, венлафаксина). До назначения трициклического антидепрессанта у пациентов с соматическими заболеваниями, детей и пожилых обязательна ЭКГ для исключения нарушений сердечной проводимости. Больных следует предупредить о возможности холинолитических побочных эффектов и ортостатической гипотензии. Лечение венлафаксином, так же как и СИОЗС, следует начинать с низкой дозы, поскольку он может вызвать преходящее усиление тревоги.

При тревожных расстройствах трициклические антидепрессанты эффективны в тех же дозах, что и при большой депрессии. Лечение панического расстройства имипрамином начинают с дозы 10 мг 1–2 раза в день, затем ее увеличивают до 200 мг/сут (1,5–3 мг/кг/сут). Оптимальной считается доза 2,25 мг/кг/сут. Как и при приеме СИОЗС, увеличение дозы трициклического антидепрессанта в начале лечения производят постепенно, обычно на 10 мг 1–2 раза в неделю. Оптимальным считается уровень имипрамина и N-десметилимипрамина в пределах 110–140 нг/мл (Mavissakalian, Perel, 1995).

Нет достаточных данных об оптимальных дозах и концентрации в крови других трициклических антидепрессантов при лечении панического расстройства, и при проведении терапии следует ориентироваться на дозы и концентрации, применяемые в терапии большой депрессии. Терапевтическая концентрация в крови для дезипрамина составляет 125 нг/мл, для нортриптилина — 50–150 нг/мл (это единственный трициклический антидепрессант, у которого терапевтический диапазон при большей депрессии ограничен сверху). Стартовая доза дезипрамина обычно составляет 25 мг/сут, затем ее увеличивают до 150–200 мг/сут, в отдельных случаях — до 300 мг/сут. Лечение нортриптилином обычно начинают с дозы 10–25 мг/сут, а в последующем ее повышают до 100–150 мг/сут. У большинства соматически здоровых взрослых нет необходимости контролировать ЭКГ, но у детей и пожилых необходимо регистрировать ЭКГ перед каждым изменением дозы, учитывая возможность побочных эффектов, связанных с нарушением сердечной проводимости.

При неэффективности лечения препаратами первого и второго ряда возможно назначение ингибиторов МАО. Ингибиторы МАО высокоэффективны при паническом расстройстве, но их применение ограничено возможностью серьезных побочных эффектов (Buigues, Vallejo, 1988; Murphy et al., 1987). Одно из основных неудобств при лечении ИМАО заключается в необходимости перерыва в приеме препаратов («отмывочного» периода) между отменой СИОЗС и назначением ингибитора МАО. При наложении их действия возможен серотониновый синдром. После лечения СИОЗС короткого действия перерыв должен быть как минимум две недели, после приема препарата с длительным периодом полуэлиминации (например, флуоксетина) перерыв в лекарственной терапии должен продолжаться до двух месяцев. Лечение ИМАО обычно начинают с низкой дозы (15 мг фенелзина или 10 мг транилципромина), в последующем ее увеличивают один или два раза в неделю.

Дискутируется вопрос о целесообразности контроля активности МАО в тромбоцитах при большой депрессии, поскольку терапевтический эффект достигается только при значительном подавлении активности фермента. При лечении тревоги потребность в этой методике возникает крайне редко. При паническом расстройстве ИМАО обычно назначают 2–3 раза в день, при этом эффективная доза фенелзина составляет 60–75 мг/сут (примерно 1 мг/кг), а транилципромина — 20–30 мг/сут.

Если применение ИМАО нежелательно, то в резистентных случаях комбинируют два антипанических средства, которые могут усиливать действие друг друга. Например, для усиления эффекта к СИОЗС добавляют бензодиазепин или наоборот. Комбинация трициклических антидепрессантов с бензодиазепинами также применяется достаточно широко. Недостатком данного подхода считается то, что побочные эффекты каждого из препаратов могут также потенцировать друг друга. Кроме того, нет убедительных данных, которые бы подтверждали эффективность этого подхода. Для большинства комбинаций (в том числе для комбинации одного из препаратов с психотерапией) не проведены рандомизированные клинические испытания, которые бы подтвердили их преимущество перед монотерапией. При комбинации лекарственных средств следует соблюдать осторожность, избегая препаратов, взаимодействие которых способно привести к опасным последствиям (например, СИОЗС и ИМАО). При комбинированной терапии могут быть использованы и препараты третьего ряда, в том числе антиконвульсанты (при наличии признаков биполярного расстройства) или антагонисты кальция.

Хотя с помощью одной из указанных схем у большинства больных удастся добиться успеха, паническое расстройство часто имеет хроническое или рецидивирующее течение, поэтому лечение должно быть длительным. После получения эффекта больной должен продолжить прием препаратов в стабильной дозе в течение не менее 6 месяцев. Если больной быстро отреагировал на лечение, то оправдана попытка отменить препарат в пределах года. Если же состояние больного удалось стабилизировать с трудом, то необходима более длительная терапия. Практически для всех препаратов во избежание синдрома отмены рекомендуется медленное снижение дозы. По предварительным данным, вспомогательная психотерапия может облегчать процедуру снижения дозы у больных, длительное время принимавших то или иное средство (Schweizer et al., 1995).

Социальная фобия

Как и при паническом расстройстве, прежде чем начинать лечение социальной фобии, необходимо тщательное обследование с оценкой как психического, так и соматического статуса (рис. 3.6). Важно разграничивать генерализованную и специфическую формы социальной фобии, поскольку их лечение существенно различается. Большинство пациентов страдают генерализованной формой. В легких случаях достаточно успешной бывает неспецифическая терапия.

При специфической форме социальной фобии, не сопровождающейся другими психическими или соматическими расстройствами, рекомендуют клоназепам или β -адреноблокатор. Оба препарата следует принимать примерно за час до попадания в ситуацию, вызывающую страх. Основные недостатки бензодиазепинов заключа-

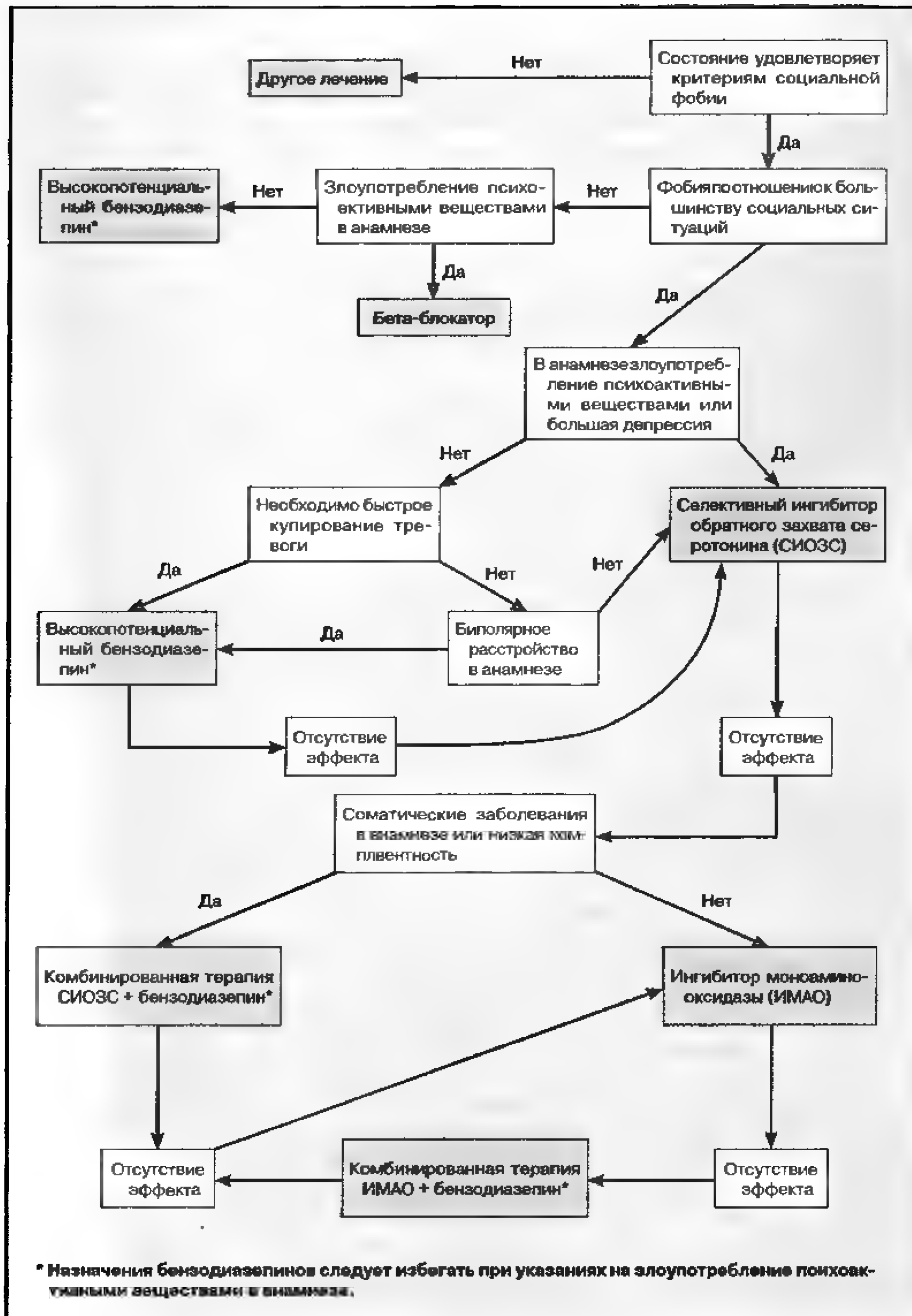


Рис. 3.6. Алгоритм лечения социальной фобии

ются в риске развития физической зависимости и неблагоприятном влиянии на когнитивные функции. Лечение клоназепамом обычно начинают с очень низкой дозы — 0,25 мг, в последующем ее увеличивают до 0,5–1 мг. Основной недостаток β -адреноблокаторов заключается в их влиянии на сердечно-сосудистую систему. Лечение обычно начинают с 10–20 мг пропранолола, затем дозу увеличивают до 40 мг. Препарат принимают за час до публичного мероприятия. Рекомендуют заранее принять пробную дозу клоназепама или пропранолола, чтобы убедиться в том, что побочные эффекты не вызывают более значительный дискомфорт, чем сама фобия.

При генерализованной форме социальной фобии, как и при паническом расстройстве, препаратами выбора являются СИОЗС. Схема их применения та же, что и при паническом расстройстве. Лечение следует начинать с низких доз, особенно если социальная фобия сопровождается паническими атаками или паническим расстройством. При неэффективности СИОЗС назначают высокопотенциальный бензодиазепин (в комбинации с СИОЗС или в качестве монотерапии). Схема дозирования бензодиазепинов та же, что и при паническом расстройстве. Бензодиазепины особенно полезны при тяжелой, парализующей больного тревоге, которую надо как можно быстрее купировать, или при анамнестическом указании на биполярное расстройство. Как и при паническом расстройстве, бензодиазепины не рекомендуют использовать без СИОЗС при симптомах депрессии, часто выявляющихся при социальной фобии.

После получения эффекта лечение должно продолжаться не менее 6 месяцев. Как и при паническом расстройстве, возможны трудности при попытке отменить бензодиазепины. В этой ситуации рекомендуют очень медленное снижение дозы, проведение психотерапии или дополнительное назначение СИОЗС.

Для усиления эффекта СИОЗС к нему можно добавить азапирон. Хотя эта комбинация вполне безопасна и удобна, данных, которые бы подтверждали ее эффективность, существенно меньше, чем доказательств эффективности ингибиторов МАО. Азапирон можно назначить и в качестве монотерапии, хотя практически нет данных, которые подтверждали бы эффективность такого подхода. Трициклические антидепрессанты при социальной фобии, по-видимому, неэффективны. Поэтому если применение СИОЗС, бензодиазепа или их комбинации не привело к успеху, то рекомендуют ингибиторы МАО.

Доказательства эффективности ИМАО при социальной фобии весьма убедительны (Liebowitz, Marshall, 1995). ИМАО — высокоэффективное средство, но оно может применяться лишь в отсутствие противопоказаний при возможности активного сотрудничества с больным. Обратимые ингибиторы МАО еще не зарегистрированы в США, но опыт применения в Европе подтверждает их эффективность при социальной фобии. Схема дозирования та же, что и при паническом расстройстве.

Как и паническое расстройство, социальная фобия имеет тенденцию к хроническому течению, поэтому больные должны принимать эффективный препарат не менее 6 месяцев, прежде чем будет сделана попытка постепенно отменить его. Облегчить процедуру отмены препарата можно с помощью тех же мер, что и при паническом расстройстве.

Посттравматическое стрессовое расстройство

Как и при других тревожных расстройствах, при ПТСР залогом успешности лечения является тщательное психиатрическое, соматическое и неврологическое обследование

больного, поскольку несколько клинических факторов имеют особенно важное значение в выборе лечения. Во-первых, у больных, перенесших травму, часто наблюдаются соматические или неврологические нарушения. Некоторые из них проявляются сразу после травмы (например, органическое повреждение мозга), другие — отсроченно (например, абстинентные синдромы у больных, злоупотребляющих психотропными веществами). Больные нередко испытывают травму повторно. Поэтому, планируя лечение, нужно оценить риск повторной травмы и предпринять меры, чтобы избежать ее.

Хотя целый ряд лекарственных препаратов испытывался при ПТСР, только в отношении примерно десяти из них опубликованы результаты рандомизированных клинических исследований. В настоящее время нет убедительных данных, свидетельствующих о преимуществах какого-либо одного препарата перед остальными. Однако отмечена умеренная эффективность таких препаратов, как флуоксетин, фенелзин, алпразолам, амитриптилин, имипрамин и дезипрамин. В то же время нет четких данных об особенностях действия того или иного препарата при ПТСР. Тем не менее имеются сообщения о более высокой эффективности флуоксетина у жертв невоенных травм; в то же время фенелзин — вероятно, наиболее изученное средство лечения ПТСР, более эффективно влияет на симптомы навязчивого характера, чем на проявления повышенной возбудимости. Алпразолам способствует уменьшению тревоги, которая является основным компонентом ПТСР, но мало влияет на другие проявления расстройства. Испытания трициклических антидепрессантов при ПТСР дали неоднозначные результаты. Схема дозирования указанных препаратов при ПТСР та же, что и при паническом расстройстве, однако некоторые больные ПТСР неплохо переносят и более быстрое повышение дозы.

Поскольку результаты исследований эффективности лекарственных препаратов при ПТСР оказались неоднозначными, выбор терапии ПТСР во многом основывается на принципах, опробованных при лечении других тревожных расстройств. Средством выбора при лечении ПТСР можно считать СИОЗС, учитывая их безопасность, широту терапевтического окна, высокую эффективность в отношении различных коморбидных состояний, низкий риск развития зависимости. В то же время применение бензодиазепинов сопряжено с существенными проблемами, главным образом из-за высокого риска развития лекарственной зависимости, поскольку у многих больных с ПТСР отмечается зависимость от психотропных средств. Бензодиазепины наиболее полезны в тех случаях, когда требуется быстро купировать интенсивную тревогу. Трициклические антидепрессанты и ингибиторы МАО, учитывая их побочные эффекты и опасность интоксикации, назначают лишь при неэффективности СИОЗС. Эффективность других средств (β -адреноблокаторов, антиконвульсантов, агонистов α -адренорецепторов) оценивалась только в открытых исследованиях. Хотя получены некоторые данные о том, что эти препараты уменьшают отдельные симптомы ПТСР, к ним следует относиться с осторожностью до получения результатов контролируемых клинических исследований. Как и при социальной фобии, эффективность комбинированной терапии при ПТСР не оценивалась в контролируемых клинических испытаниях. Тем не менее предпринимаются попытки использовать при ПТСР комбинации, опробованные при социальной фобии и паническом расстройстве (например, комбинации бензодиаземина с СИОЗС или трициклическим антидепрессантом).

Генерализованное тревожное расстройство

Подход к диагностике генерализованного тревожного расстройства мало чем отличается от подходов к диагностике остальных тревожных расстройств. Тем не менее при генерализованном тревожном расстройстве нужно уделять особое внимание распознаванию различного рода коморбидных тревожных и депрессивных расстройств, которые часто сочетаются с данным состоянием. У больных генерализованным тревожным расстройством очень часто выявляются симптомы большой депрессии, панического расстройства, социальной фобии. Подходы к фармакотерапии изолированного генерализованного тревожного расстройства и аналогичного расстройства, но сопровождающегося паническими атаками, симптомами депрессии или социальной фобии, могут отличаться (рис. 3.7). СИОЗС являются препаратами выбора в тех случаях генерализованного тревожного расстройства, когда оно сопровождается симптомами большой депрессии, социальной фобией или паническими атаками.

Особенность терапии изолированного генерализованного тревожного расстройства определяется тем, что при этом состоянии, в отличие от других тревожных расстройств, оказались эффективными азапироны (например, буспирон). Их применение целесообразно и в том случае, когда генерализованное тревожное расстройство сопровождается злоупотреблением алкоголя или психотропными веществами, а также симптомами большой депрессии. По некоторым данным, азапироны наиболее эффективны у больных, не принимавших ранее психотропных средств, тогда как предшествующий прием бензодиазепинов вызывает резистентность к их действию (Thompson, 1996). Однако это мнение остается спорным. Основной недостаток азапиронов (по сравнению с бензодиазепинами) заключается в более медленном наступлении эффекта: симптомы начинают уменьшаться примерно через неделю от начала терапии, а максимальный эффект развивается примерно через месяц. Лечение буспираном начинают с дозы 5 мг 2 раза в день, затем ее 2–3 раза в неделю повышают на 5 мг. Эффективная доза буспирана обычно составляет 30–40 мг/сут, но в некоторых случаях ее увеличивают до 60 мг/сут. Суточную дозу делят на два приема. Хотя азапироны оказывают некоторое положительное действие при большой депрессии, они неэффективны при паническом расстройстве. Поэтому их нецелесообразно назначать в тех случаях, когда генерализованное тревожное расстройство сочетается с паническими атаками или паническим расстройством.

Целая группа бензодиазепинов была опробована для лечения генерализованного тревожного расстройства (Thompson, 1996). Это дает возможность выбора, поскольку в зависимости от клинической ситуации предпочтительным может оказаться применение того или иного препарата. Например, у пожилых следует избегать бензодиазепинов, образующих активные метаболиты, которые могут накапливаться в организме. В этой возрастной группе предпочтительнее использовать лоразепам или алпразолам. Лечение лоразепамом начинают с дозы 0,5–1 мг, а алпразоламом — с дозы 0,25 мг — их принимают от 1 до 3 раз в день. Доза лоразепама при необходимости может быть увеличена до 6 мг/сут (при 3–4-кратном приеме), доза алпразолама — до 10 мг/сут, хотя в большинстве случаев необходимый эффект приносят существенно более низкие дозы. Хотя часто назначают достаточно высокие дозы бензодиазепинов, побочные эффекты обычно ограничивают дозу указанными рамками. В целом, при генерализованном тревожном расстройстве используют более низкие дозы, чем при паническом расстройстве.

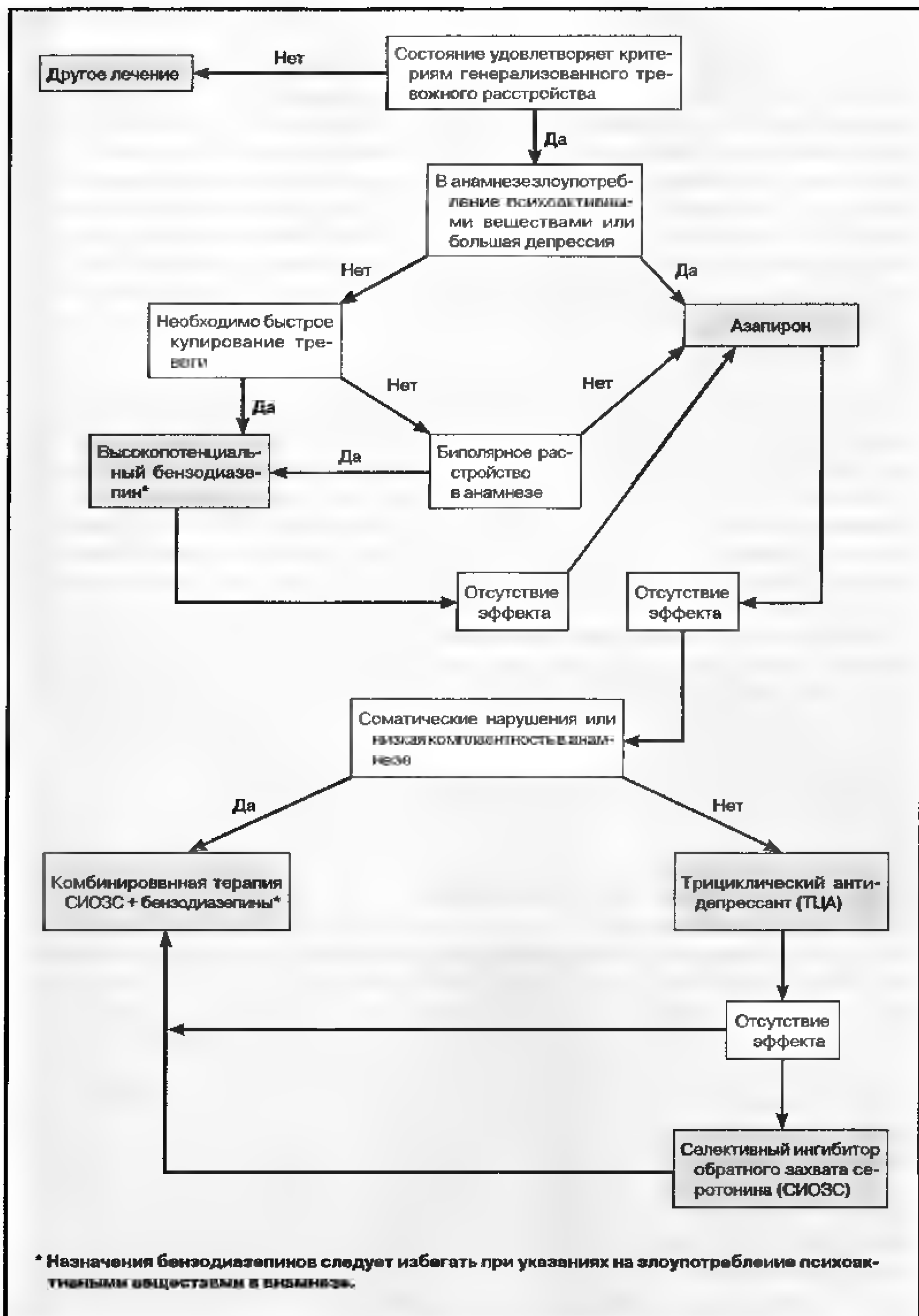


Рис. 3.7. Алгоритм лечения генерализованного тревожного расстройства

Помимо азапионов и бензодиазепинов при генерализованном тревожном расстройстве широко применяют и трициклические антидепрессанты. Их эффективность доказана в двух рандомизированных клинических испытаниях. Из-за риска побочных эффектов и медленного развития эффекта трициклические антидепрессанты не считаются препаратами выбора. Однако их целесообразно использовать при неэффективности азапионов и наличии противопоказаний к применению бензодиазепинов. Дозы трициклических антидепрессантов при генерализованном тревожном расстройстве те же, что при большой депрессии и паническом расстройстве.

При генерализованном тревожном расстройстве может применяться и тразодон, его эффективность подтверждена в контролируемом клиническом исследовании (Rickels et al., 1993).

Хотя у большинства пациентов можно добиться улучшения с помощью препаратов первого или второго ряда, встречаются и резистентные случаи. Чаще всего резистентность объясняется присутствием коморбидных депрессивных и тревожных расстройств. Поэтому при низкой эффективности терапии необходимо поискать у больного коморбидные состояния, которые могут потребовать изменений в схеме лечения. Например, у резистентного больного, имеющего проявления социальной фобии или панические атаки, выбор должен быть сделан в пользу ингибиторов МАО. При наличии признаков биполярного расстройства в схему лечения целесообразно добавить антиконвульсанты.

Генерализованное тревожное расстройство имеет тенденцию к хроническому течению и обычно требует длительной терапии. В связи с этим отмена бензодиазепинов может представлять серьезную проблему, осложняющую лечение этого заболевания (Noyes et al., 1988). Пациенты обычно хорошо переносят медленное снижение дозы (примерно на 25% в неделю). Следует избрать такой темп снижения дозы, чтобы избежать усиления тревоги или абстинентных симптомов.

ДРУГИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Хотя в данной главе преимущественно рассматриваются вопросы фармакологического лечения тревожных расстройств, необходимо отметить, что интенсивно разрабатываются и нефармакологические методы лечения тревоги. Предложен целый ряд таких методов, в том числе гипнотерапия, психотерапия, кинезиотерапия (Barlow, 1988; Marks, 1988). В большинстве клинических исследований, посвященных этой проблеме, оценивалась эффективность различных вариантов психотерапии, в том числе поддерживающей психодинамической и когнитивно-поведенческой психотерапии. В настоящее время трудно сказать, насколько эффективны эти методы. Тревожные расстройства часто имеют волнообразное течение, поэтому для оценки эффективности любого метода необходимы рандомизированные клинические испытания. Существует множество препятствий, затрудняющих оценку эффективности психотерапии. Прежде всего это касается трудностей в стандартизации терапии и выборе адекватных контрольных методов лечения. Среди различных методик психотерапии, используемых для лечения тревожных расстройств, наиболее опробованным методом является когнитивно-поведенческая психотерапия (Juster, Heimberg, 1995; Otto, Whittal, 1995; Shear et al., 1994).

Когнитивно-поведенческая терапия предполагает влияние на когнитивные установки (представления, верования, предрассудки и т.д.), связанные со специфическими симптомами у данного конкретного больного. Больные обучаются распознавать патологические когнитивные установки, сопровождающие тревогу: например, больные с паническим расстройством должны осознать, что они избыточно реагируют на нормальную висцеральную афферентацию (Barlow, 1988). Аналогичным образом больные с социальной фобией должны осознать, что у них искажена реакция на ситуации, в которых они могут оказаться в центре внимания (Juster, Heimberg, 1995). Затем больных обучают методикам, позволяющим уменьшить тревогу (например, дыхательным или релаксирующим упражнениям). Наконец, больным рекомендуют представить себе ситуацию, вызывающую тревогу, или реально оказаться в такой ситуации и на практике применить освоенные методики по борьбе с тревогой. Причем степень нагрузки во время подобной функциональной тренировки должна постепенно нарастать. Например, больным паническим расстройством с агорафобией вначале демонстрируют фильмы или читают лекции в большой аудитории, затем психогенную нагрузку постепенно увеличивают, и, наконец, больной пробует посещать места, провоцирующие у него особенно выраженную тревогу: например, заходит в метро или лифт. Пациента с социальной фобией вначале просят в качестве тренировки спросить дорогу у незнакомого человека или пообедать в ресторане, а затем попробовать прочитать лекцию перед небольшой группой людей.

Подобные методики часто приводят к уменьшению тревоги у больных с социальной фобией, паническим расстройством и обсессивно-компульсивным расстройством (Marks, 1988). Эффективность психотерапевтических методов при ПТСР и генерализованном тревожном расстройстве изучена плохо, но имеются сообщения, что и эти расстройства реагируют на психотерапию. Факт уменьшения симптомов следует интерпретировать с осторожностью, поскольку улучшение не обязательно вызвано психотерапевтическим вмешательством. Например, в контролируемом рандомизированном исследовании показано, что при паническом расстройстве когнитивно-поведенческая терапия не более эффективна, чем методика свободного выслушивания больного (Shear et al., 1994). В связи с этим возникает вопрос — какие именно аспекты психотерапии определяют успех? Таким образом, хотя когнитивно-поведенческая терапия успешно применяется для лечения тревоги, механизмы ее действия остаются неясными.

ЛИТЕРАТУРА

- Abelson J.L., Glitz D., Cameron O.G., et al.: Blunted growth hormone response to clonidine in patients with generalized anxiety disorder. *Arch. Gen. Psych.* 1991; 48: 157–162.
- Azmitia E.C., Whitaker-Azmitia P.M. Anatomy, Cell Biology, and Plasticity of the Serotonergic System: Neuropsychopharmacological Implications for the Actions of Psychotropic Drugs, in Bloom F.E., Kupfer D.J. (eds) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, Raven Press, 1995, pp 443–450.
- Ballenger J., Burrows G., DuPont R. et al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: Results from a multicenter trial, I: Efficacy in short-term treatment. *Arch. Gen. Psych.* 1988; 45: 413–422.

- Barker E.L., Blakely R.D. Norepinephrine and Serotonin Transporters: Molecular Targets of Antidepressant Drugs, in Bloom F.E., Kupfer D.J. (eds) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, Raven Press, 1995, pp. 321–334.
- Barlow D.H. *Anxiety and Its Disorders: The Nature and Treatment of Anxiety and Panic*. New York, Guilford Press, 1988.
- Benjamin J., Levine J., Fux M., et al. Double-blind placebo-controlled crossover trial of inositol treatment for panic disorder. *Amer. J. Psych.* 1995; 152: 1084–1086.
- Biederman J., Rosenbaum J.F., Chaloff J., Kagan J. Behavioral Inhibition As a Risk Factor for Anxiety Disorders, in March J. (ed): *Anxiety Disorders in Children and Adolescents*. New York, Guilford Press, 1995, pp. 61–81.
- Boyer W. Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: A meta-analysis. *Intern. Clin. Psychopharm.* 1995; 10: 45.
- Bremner D., Randall P., Scott T.M. et al. MRI-based measurements of hippocampal volume in combat-related posttraumatic stress disorder. *Amer. J. Psych.* 1995; 152: 973–981.
- Bremner J.D., Innis R.B., Ng C.K. et al.: Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of yohimbine-dministration in combat-related posttraumatic stress disorder. *Arch. Gen. Psych.* 1997; 54: 246–254.
- Buigues J., Vallejo J. Therapeutic response to phenelzine in patients with panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *J. Clin. Psych.* 1987; 48: 55–59.
- Carlsson A. Monamines of the Central Nervous System: A Historial Perspective, in Meltzer H.Y. (ed). *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. New York, Raven Press, 1987, pp. 39–48.
- Charney D.S., Deutch A.Y., Krystal J.H. et al. Psychobiologic mechanisms of posttraumatic stress disorder. *Arch. Gen. Psych.* 1993; 50: 294–305.
- Ciraulo D.A., Shader R.I., Greenblatt D.J., Creelman W. *Drug Interactions in Psychiatry*, 2nd ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1995.
- Corlan J.D., Klein D.F. Pharmacological Probes in Panic Disorder, :n Westenberg H.G.M., Den Boer, J.A., Murphy D.L. (eds) *Advances in the Neurobiology of Anxiety Disorders*. New York, John Wiley and Sons, 1996, pp. 173–196.
- Corlan J.D., Tamir H., Calaprice D., et al. Elevation of plasma anti-idiotypic auto-antibodies to the 5-HT receptors in panic Jisorder. *Proc. Amer. Col. Neuropsychopharm.* 1996; 178.
- Corlan J.D., Wolk S.J., Klein D.F. Anxiety and the Serotonin 1A Receptor, in Bloom F.E., Kupfer D.J. (eds) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, Raven Press, 1995, pp 1301–1310.
- Davidson J.R.T., Foa E.B. Diagnostic issues in posttraumatic stress Jisorder: Considerations for the DSM-IV. *J. Abnorm. Psychol.* 1991; 1900: 346.
- Davidson J.R.T., Hughes D.C., George L.K., Blazer D.G. Boundaries of social phobia: Exploring the threshold. *Arch. Gen. Psych.* 1994; 51: 975–983.
- Davidson R.J. Cerebral Asymmetry, Emotion and Affective Style, m Davidson RJ, Hugdahl Ê (ed): *Brain Asymmetry*. Cambridge, MA, MIT Press, 1995, pp 361–388.
- Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Ann Rev Neurosci* 1992; 15: 353–375.
- Eaton W.W., Dryman A., Weissman M.M. Panic and Phobia, in Robins LN, Regier DA (eds): *Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study*. New York, The Free Press, 1991, pp 180–203.
- Enna S.J., Möhler H. Gamma Aminobutyric Acid Receptors and Their Association with Benzodiazepine Recognition Sites, in Meltzer HY (ed): *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. New York, Raven Press, 1987, pp 265–272.
- Feighner J.P. Buspirone in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psych* 1987; 48: 3–6.
- Fyer A.J., Mannuzza S., Chapman T.F., et al. Specificity in familial aggregation of phobic disorders. *Arch. Gen. Psych.* 1995; 52: 564–573.

- Goddard A.W., Charney D.S. Toward an integrated neurobiology of panic disorder. *J. Clin. Psych.* 1997; 58: 4-11.
- Gorman J.M., Papp L.A., Coplan J.D. Neuroanatomy and Neurotransmitter Function in Panic Disorder, in Roose SP, Glick RA (eds): *Anxiety as Symptom and Signal*. Hillsdale, NJ, The Analytic Press, 1995, pp 39-56.
- Grillon C., Morgan C.A., Southwick S.M., et al. Baseline startle amplitude and prepulse inhibition in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *Psych. Res.* 1996; 64: 169-178.
- Heninger G.R. Indoleamines: The Role of Serotonin in Clinical Disorders, in Bloom FE, Kupfer DJ (eds): *Psycho-pharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, Raven Press, 1995, pp 471-482.
- Jacobs B.L., Fornal C.A. Serotonin and Behavior: A General Hypothesis, in Bloom FE, Kupfer DJ (eds): *Psycho-pharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, Raven Press, 1995, pp 461-470.
- Johnson M.R., Lydiard R.B. The neurobiology of anxiety disorders. *Psych. Clin. New. Amer.* 1995; 18: 681-725.
- Juster H.R., Heimberg R.G. Social phobia: Longitudinal course and long-term outcome of cognitive-behavioral treatment. *Psych. Clin. N. Amer.* 1995; 18: 821-843.
- Kagan J. *Galen's Prophecy*. New York, Basic Books, 1995.
- Keck P.E., McElroy S.L., Tugrul E.N., et al. Antiepileptic drugs for the treatment of panic disorder. *Neuropsychopharmacology*. 1993; 27: 150-153.
- Kendler K.S., Walters A.A., Neale M.C., et al. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. *Arch. Gen. Psych.* 1995; 52: 374-383.
- Klein D.F. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions: An integrative hypothesis. *Arch. Gen. Psych.* 1993; 50: 306.
- Klein E., Cnaani E., Harel T., et al. Altered heart rate variability in panic disordered patients. *Biol. Psych.* 1995; 37: 18-24.
- Klein R.G. Anxiety Disorders, in Rutter M, Taylor E, Hersov L (eds): *Child and Adolescent Psychiatry: Modern Approaches*, 3d ed. London, Blackwell Scientific Publications, 1995, pp 351-374.
- LeDoux J. *The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of Emotional Life*. New York, Simon and Schuster, 1996.
- Lesch K.P., Bengel D., Heils A., et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996; 274: 1527-1531.
- Liebowitz M.R., Marshall R.D. Pharmacological Treatment of Social Phobia: Clinical Application, in Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR (eds): *Social Phobia: Diagnosis, Assessment, and Treatment*. New York, Guilford Press, 1995, pp 366-386.
- Lucki I., Wieland S. 5-Hydroxytryptamine 1A receptors and behavioral responses. *Neuropsychopharmacology*. 1990; 31: 481-493.
- Lydiard R.B., Lesser I.M., Ballenger J.C., et al. Fixed dose study of alprazolam 2 mg, alprazolam 6 mg, and placebo in panic disorder. *J. Clin. Psychopharm.* 1992; 12: 96-103.
- Magee W.J., Eaton W.W., Wittchen H., et al. Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psych.* 1996; 53: 159-168.
- Marks I.M. *Fears, Phobias, and Rituals: Panic, Anxiety, and Their Disorders*. Oxford University Press, 1988.
- Marshall R.D., Stein D.J., Liebowitz M.R., Yehuda R. A pharmacotherapy algorithm in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Psych. Ann.* 1996; 26: 217-226.
- Mavissakalian M.R., Perel J.M. Imipramine treatment of panic disorder with agoraphobia: Dose ranging and plasma level-response relationships. *Amer. J. Psych.* 1995; 152: 673-682.
- Montgomery S., Henry J., McDonald G., et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: Meta-analysis of discontinuation rates. *Int. Clin. Psychopharm.* 1994; 9: 47.
- Morgan C.A. III, Grillon C., Southwick S.M. et al. Fear-potentiated startle in posttraumatic stress disorder. *Biol. Psych.* 1995; 38: 378-385.

- Murphy D.L., Aulakh C.S., Garrick N.A., Sunderland T. Monamine Oxidase Inhibitors as Antidepressants: Implications for the Mechanism of Action of Antidepressants and the Psychobiology of the Affective Disorders and Some Related Conditions, in Meltzer HY (ed): *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. New York, Raven Press, 1987, pp. 545-552.
- Nemeroff C.B., DeVane C.L., Pollock B.G. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Amer. J. Psych.* 1996; 153: 311-320.
- Noyes R., Garvey M., Cook B., Perry P. Benzodiazepine withdrawal: A review of the evidence. *J. Clin. Psych.* 1988; 40: 382-389.
- Otto M.W., Whittall M.L. Cognitive-behaviour therapy and the longitudinal course of panic disorder. *Psych. Clin. New Amer.* 1995; 18: 803-820.
- Papp L.A., Klein D.F., Gorman J.M. Carbon dioxide hypersensitivity, hyperventilation and panic disorder. *Amer. J. Psych.* 1993; 150: 1149-1157.
- Pine D.S., Cohen P., Gurley D., et al. The relationship between anxiety and depression in adolescence and early-adulthood. *Arch. Gen. Psych.* (in press).
- Pollack M.H., Smoller J.W. The longitudinal course and outcome of panic disorder. *Psych. Clin. New Amer.* 1995; 18: 785-801.
- Preskorn S.H. *Clinical Pharmacology of Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors*. Caddo, OK, Professional Communications, 1996.
- Rapee R.M., Barlow D.H. (eds): *Chronic Anxiety*. New York, Guilford Press, 1991.
- Rickels K., Downing R., Schweizer E., Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder: A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone and diazepam. *Arch. Gen. Psych.* 1993; 50: 884-895.
- Rickels K., Schweizer E., Csanalosi I. et al. Long-term treatment of anxiety and risk of withdrawal. Prospective comparison of clorazepate and buspirone. *Arch. Gen. Psych.* 1988; 45: 444-450.
- Rosenbaum J.F., Biederman J., Pollock R.A., Hirshfeld D.R. The etiology of social phobia. *J. Clin. Psych.* 1994; 55: 10-16.
- Sapolsky R.M. Stress, glucocorticoids, and damage to the nervous system: The current state of confusion. *Stress* 1997; 1: 1-19.
- Schweizer E., Rickels K., Uhlenhuth E.H. Issues in the Long-term Treatment of Anxiety Disorders, in Bloom FE, Kupfer DJ (eds): *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, Raven Press, 1995, pp 1349-1359.
- Schweizer E. Generalized anxiety disorder: Longitudinal course and pharmacologic treatment. *Psych. Clin. New Amer.* 1995; 18: 843-856.
- Shader R.I., Greenblatt D.J. The Pharmacotherapy of Acute Anxiety: A Mini-update, in Bloom FE, Kupfer DJ (eds): *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, Raven Press, 1995, pp 1341-1348.
- Shear M.K., Pilkonis P.A., Cloitre M., Leon A.C. Cognitive behavioral treatment compared with non-prescriptive treatment in panic disorder. *Arch Gen Psych* 1994; 51: 395-401.
- Shin L.M., Kosslyn S.M., McNally R.J. et al.: Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder. A positron emission tomographic investigation. *Arch. Gen. Psych.* 1997; 54: 233-241.
- Song F., Freemantle N., Sheldon T., et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: Meta analysis of efficacy and acceptability. *Brit. Med. J.* 1993; 306: 683.
- Tancer M.E. Neurobiology of social phobia. *J. Clin. Psych.* 1993; 54: 26-30.
- Thase M.E., Rush A.J. Treatment-Resistant Depression, in Bloom FE, Kupfer DJ (eds): *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, Raven Press, 1995, pp 1081-1098.
- Thompson P.M. Generalized anxiety disorder treatment algorithm. *Psych Ann* 1996; 26: 227-232.
- Van den Bergh O., Kempynck P.J., Van De Woestigne K.P. et al. Respiratory learning and somatic complaints: A conditioning approach using CO₂-enriched air inhalation. *Behav. Res. Ther.* 1995; 33: 517-527.

- Van der Kolk B.A., Dreyfuss D., Michaels M., et al. Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. *J. Clin. Psych.* 1994; 55: 517-522.
- Weissman M.M. Panic and generalized anxiety: Are they separate disorders? *J. Psych. Res.* 1990; 24: 157.
- Woods J.H., Katz J.L., Winger G. Benzodiazepines: Use, abuse, and consequences. *Pharm. Rev.* 1992; 44: 155-186.
- Yehuda R., Boissoneau D., Lowy M.T., Giller E.L. Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psych* 1995; 52: 583-593.
- Yergani V.K., Srinivasa K., Balon R., et al. Lactate sensitivity and cardiac cholinergic function in panic disorder. *Amer. J. Psych.* 1994; 151: 1226-1228.

АФФЕКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Ч. Б. Немерофф, Дж. Э. Келси

Аффективные расстройства являются одним из основных источников неблагополучия человека и часто встречаются в практике врачей самых разных специальностей. Точная диагностика аффективных расстройств — залог их правильного лечения. Существуют разные методы лечения аффективных расстройств. Врачи должны иметь представления о различиях в существующих подходах к лечению, показаниях и противопоказаниях к различным методам лечения, а также о возможных результатах лечения.

В этой главе рассказывается о клинических проявлениях, дифференциальной диагностике и возможностях лечения аффективных расстройств. Представлены рекомендации и алгоритмы, помогающие принять решение относительно начальной и поддерживающей терапии, замены лекарственных средств. При описании фармакологических свойств антидепрессантов и вспомогательных средств основное внимание уделено клинически важным аспектам. Рассмотрены проблемы выбора лечения при биполярном аффективном расстройстве в зависимости от его типа и эффективности предшествующей терапии. Обсуждены вопросы взаимодействия лекарственных препаратов с точки зрения влияния на принятие клинических решений.

Диагноз большой депрессии ставится в том случае, если у больного были один или несколько эпизодов депрессии. Диагностика биполярного расстройства требует сочетания депрессии или дистимии с эпизодами мании или гипомании. Различия между этими расстройствами схематично показаны на рис. 4.1.

БОЛЬШАЯ ДЕПРЕССИЯ

Большая депрессия — одно из наиболее распространенных аффективных расстройств, способное привести к самоубийству, которое занимает девятое место среди причин смерти в США (табл. 4.1). Установлено, что самоубийство совершают около 15% больных с тяжелой депрессией, включая больных с большой депрессией и депрессией в рамках биполярного расстройства. Депрессия является также самостоятельным фактором риска инвалидизации у больных, перенесших инфаркт миокарда и инсульт. Качество жизни больных с большой депрессией или депрессивными симптомами, не удовлетворяющими критериям большой депрессии (субсиндромальная депрессия), существенно ниже, чем у здоровых лиц и больных с другой хронической патологией (Wells et al., 1989).



Рис. 4.1. Различия между аффективными расстройствами. Горизонтальная ось символизирует время (в месяцах и годах). Для каждого из расстройств показана относительная выраженность изменений настроения в соответствии со следующими степенями: мания — гипомания — эутимия — дистимия — депрессия. У отдельных больных скорость смены фаз и тяжесть каждого эпизода могут существенно варьировать. Не изображены смешанные эпизоды при биполярном аффективном расстройстве, часто наблюдающиеся у госпитализированных больных

Аффективные расстройства являются одним из основных источников неблагополучия и нетрудоспособности человека и представляют собой серьезную медико-социальную проблему. Только большая депрессия ежегодно наносит экономический ущерб, превышающий 43 миллиарда долларов, из которых 12 миллиардов тратится на лечение, 23 миллиарда составляют потери, связанные с невыходом на работу и недопроизведенной продукцией, 8 миллиардов — потери, вызванные ранней смертью из-за суицида. Не стоит забывать и о потерях, связанных со снижением качества жизни у этих больных, оценить которые не представляется возможным. К аффективным расстройствам относят большую депрессию, дистимию, биполярное расстройство (маниакально-депрессивный психоз), циклотимию и аффективные расстройства, вызванные соматическими и неврологическими заболеваниями. Относительно высокая распространенность аффективных расстройств (см. табл. 4.1) делает их актуальной проблемой для всех практикующих врачей.

Таблица 4.1. Распространенность аффективных расстройств в популяции

Большая депрессия	10–25% женщин 5–12% мужчин
Дистимия	6%
Биполярное расстройство I	0,4–1,6%
Биполярное расстройство II	0,5%
Циклотимия	0,4–1,0%

Источник: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

К основным симптомам большой депрессии относятся подавленное настроение, ангедония, изменения аппетита, нарушения сна, психомоторное возбуждение или заторможенность, утомляемость, нарушение концентрации внимания, нерешительность, повторяющиеся мысли о смерти и самоубийстве. Диагноз депрессии можно поставить, если хотя бы пять из перечисленных симптомов присутствуют в течение двух или более недель (табл. 4.2). Кроме того, для этого нужно исключить другие возможные причины этих симптомов, например, тяжелую утрату, прием лекарственных препаратов или другое заболевание, способное вызвать депрессию. Вопреки распространенному мнению, суицидальное поведение не является облигатным признаком депрессии.

За последние несколько лет кумулятивная распространенность депрессии (то есть доля людей, у которых она диагностируется в течение жизни) стабилизировалась,

Таблица 4.2. Диагностические критерии эпизода большой депрессии

<p>Пять (или более) из перечисленных ниже симптомов, характеризующиеся отклонением от обычного состояния, одновременно присутствуют на протяжении не менее 2 недель; при этом одним из этих симптомов должно быть либо 1) подавленное настроение, либо 2) утрата интереса или чувства удовольствия. Примечание: не следует включать симптомы, которые, несомненно, вызваны соматическими или неврологическими заболеваниями либо бредом и галлюцинациями, не связанными с аффективным расстройством.</p>	<p>женность почти ежедневно (по наблюдениям окружающих, а не только по субъективным ощущениям беспокойства или замедленности)</p> <p>Утомляемость или упадок сил почти ежедневно</p> <p>Снижение способности к мышлению или концентрации внимания или нерешительность почти ежедневно (по субъективным ощущениям или наблюдениям окружающих)</p> <p>Повторяющиеся мысли о смерти (не ограничивающиеся страхом смерти), повторяющиеся суицидальные идеи без конкретных планов самоубийства либо попытка самоубийства или конкретный план его осуществления</p>
<p>Подавленное настроение, которое отмечается на протяжении большей части дня почти ежедневно самим больным (например, в виде чувства грусти или опустошенности) или окружающими (например, по печальному виду больного). Примечание: у детей и подростков может отмечаться раздражительность.</p>	<p>Симптомы не соответствуют критериям смешанного эпизода</p>
<p>Выраженное снижение интереса и утрата удовольствия по отношению ко всем или почти всем занятиям на протяжении большей части дня почти ежедневно (по субъективным ощущениям или наблюдениям окружающих)</p>	<p>Симптомы вызывают клинически выраженный дискомфорт или нарушают жизнедеятельность больного в социальной, профессиональной или иных важных сферах</p>
<p>Выраженное снижение массы тела (не вызванное диетой) или увеличение массы тела (например, изменение массы тела более чем на 5% за один месяц) либо снижение или усиление аппетита почти ежедневно. Примечание: у детей нужно учитывать снижение прибавки веса по отношению к ожидаемой.</p>	<p>Симптомы не вызваны прямым физиологическим действием экзогенных веществ (например, веществ, вызывающих зависимость, или лекарственных препаратов) или общим заболеванием (например, гипотиреозом)</p>
<p>Инсомния или гиперсомния почти ежедневно. Психомоторное возбуждение или затормо-</p>	<p>Симптомы нельзя объяснить реакцией на тяжелую утрату; например, после потери близкого человека симптомы сохраняются более 2 месяцев или характеризуются выраженными функциональными нарушениями, болезненной предубежденностью в своей бесполезности, суицидальными идеями, психотическими симптомами или психомоторной заторможенностью</p>

однако средний возраст дебюта заболевания значительно снизился. Депрессия течет хронически примерно у 50–55% заболевших, и на момент начала заболевания невозможно определить, окажется ли этот депрессивный эпизод единственным. Если развился второй эпизод, то вероятность появления третьего составляет 65–75%, а после третьего эпизода вероятность четвертого — 85–95%. Обычно после третьего эпизода, а иногда и после второго эпизода, если он протекал особенно тяжело, большинство врачей считает нужным назначать длительную поддерживающую терапию.

Многие больные, особенно в общеймедицинской практике, жалуются не на депрессию как таковую или угнетенное настроение, а, скорее, на тот или иной симптом, часто связанный с физическим неблагополучием. Наиболее частые жалобы во время первого эпизода депрессии показаны на рис. 4.2 (Baker et al., 1971). В связи с этим депрессию всегда надо иметь в виду при обследовании больного, предъявляющего соматические жалобы. Симптомы депрессии развиваются исподволь, на протяжении многих дней или недель, поэтому невозможно точно определить время ее начала. Зачастую друзья, близкие, родственники раньше замечают неблагополучие, чем сам больной.

Как сообщить больному диагноз депрессии

Если больному впервые устанавливают диагноз депрессии, с ним нужно обсудить ряд вопросов (табл. 4.3). Многие больные, не обращавшиеся ранее к психиатру, даже не подозревают о наличии у них серьезного психического расстройства. Они понимают, что у них не все в порядке со здоровьем, но не воспринимают это как болезнь и чаще жалуются на отдельные симптомы (рис. 4.2). Для создания оптимальных условий

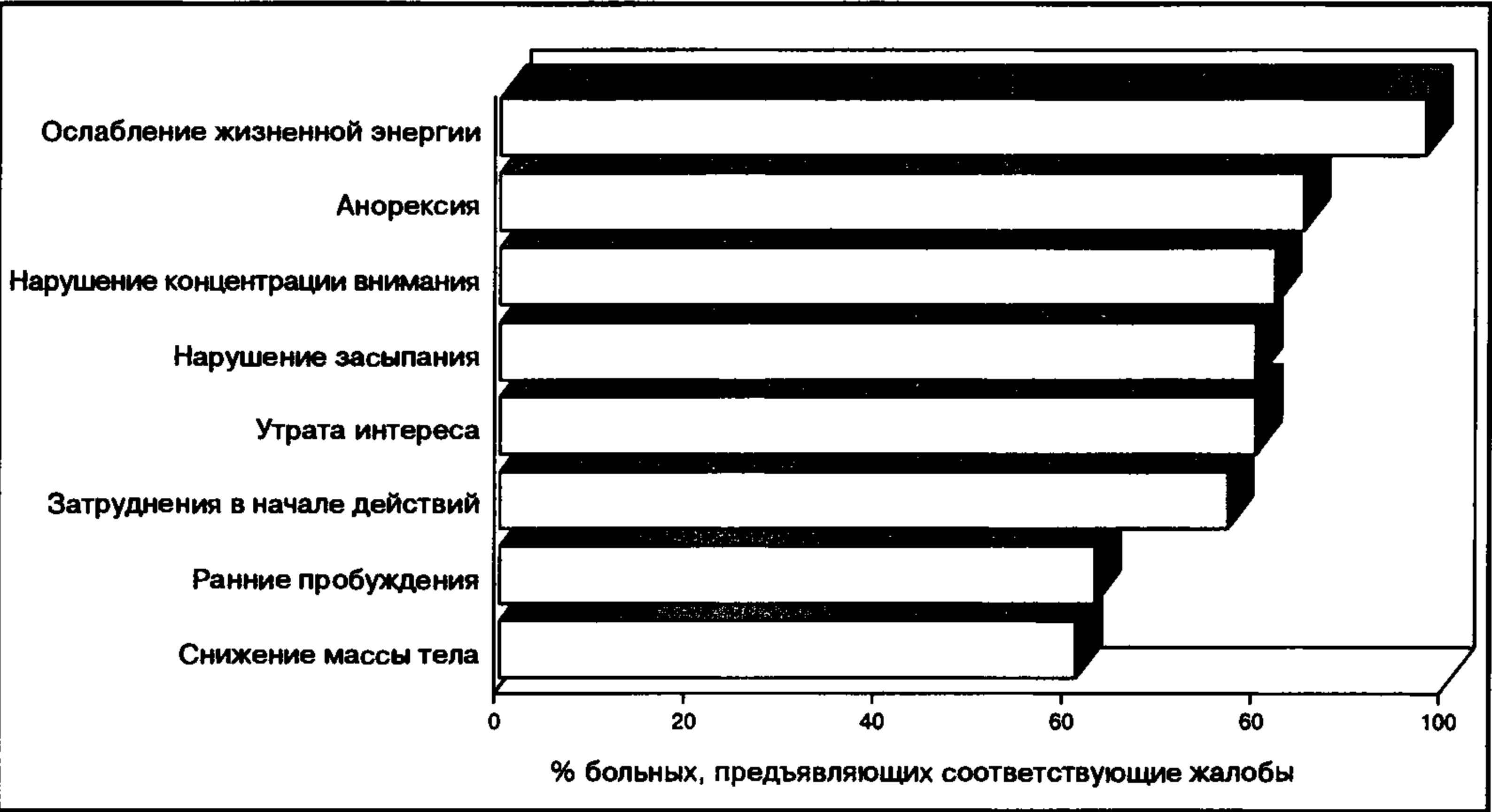


Рис. 4.2. Симптомы первого эпизода большой депрессии и их частота (по Baker et al., 1971)

для больного важно понимать, какое влияние могут оказывать аффективные расстройства на взаимоотношения больного с семьей и близкими ему людьми. Следует сообщить пациенту, а если это возможно, то и его родственникам и близким, что депрессия является болезнью, а не проявлением слабости характера. Во многих семьях не понимают, чем вызваны столь пугающие перемены у близкого им человека, и ожидают, что ему станет лучше, как только он сделает над собой усилие. Поэтому важно проинформировать больного и его семью об особенностях заболевания. Кроме того, нужно, не пугая больного, обсудить с ним возможные побочные эффекты препаратов, которые будут ему назначены, и меры, которые следует предпринять при их возникновении.

Таблица 4.3. Основные вопросы, которые необходимо обсудить с больным при диагностике большой депрессии

Характеристика симптомов заболевания
Депрессия как распространенное заболевание
Депрессия — болезнь, а не слабость характера
Нейровегетативные нарушения — предвестник высокой эффективности антидепрессантов
Характеристика основных побочных эффектов
лечения

Подробнее см. в тексте.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз большой депрессии следует проводить с другими аффективными расстройствами, в частности дистимией и, что особенно важно, с **биполярным аффективным расстройством (БПАР)**. Примерно у 10% больных с большой депрессией в последующем развивается БПАР; соответственно, распространенность БПАР составляет около 1/10 от распространенности большой депрессии. Дифференциальный диагноз большой депрессии с БПАР особенно актуален у молодых больных. Кроме того, следует проводить дифференциальную диагностику с шизоаффективным расстройством, шизофренией, деменцией, зависимостью от психотропных веществ (как прописываемых, так и нелегальных), а также с состояниями, возникшими вследствие соматических или неврологических заболеваний.

Если наряду с симптомами большой депрессии присутствует психотическая симптоматика, то к терапии антидепрессантами нужно добавить нейролептики или **электросудорожную терапию (ЭСТ)**. Такие атипичные проявления, как повышенный аппетит, часто с сильной тягой к высокоуглеводной пище и сладостям, сонливость, тяжесть в конечностях, тревога, парадоксальные колебания настроения в течение дня, нетерпимость к отказам требуют назначения препаратов, усиливающих серотонинергическую активность, или ингибиторов моноаминоксидазы. Меланхолия проявляется в том, что человек перестает получать удовольствие от большинства занятий и становится равнодушным к тому, что ранее приносило радость. Больные с симптомами меланхолии даже на короткое время не могут «воспрянуть духом». К другим проявлениям меланхолии при большой депрессии относятся ощущение подавленности, смена настроения в течение дня с утренним усилением депрессивной симптоматики, ранние утренние пробуждения, психомоторная заторможенность или возбуждение, анорексия или снижение массы тела, чрезмерное чувство вины. При депрессии с психотическими симптомами бред и галлюцинации могут по своему содержанию быть конгруэнтными аффективным симптомам или же, на-

оборот, неконгруэнтными (не совпадать по содержанию с депрессивными мотивами). Кататонические симптомы характеризуются психомоторными нарушениями, негативизмом, эхоталией, эхопраксией. Диагностические критерии этих состояний представлены в табл. 4.4, 4.5 и 4.6.

Дистимия — хроническое состояние, продолжающееся не менее двух лет, характеризующееся подавленным настроением на протяжении более половины дней в году, но не удовлетворяющее критериям эпизода большой депрессии.

У некоторых больных отмечается так называемая «двойная депрессия», при которой эпизоды большой депрессии возникают на фоне постоянно существующей дистимии. При этом состоянии могут возникать затруднения при оценке эффективности лечения, поскольку вне обострения уровень настроения соответствует дистимии, а не эутимии. Больные с дистимией обычно выглядят печальными и подавленными. Они затрудняются ответить на вопрос, когда в последний раз чувствовали себя хорошо. Поскольку неизменно подавленное настроение становится почти неотъемлемой частью их собственного «я», такие больные значительно меньше жалуются на плохое настроение, чем больные с большой депрессией. В зрелом возрасте дистимия в 2—3 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Ее распространенность составляет 3%, тогда как в течение жизни она выявляется у 6% населения. Дебют дистимии обычно приходится на детский, юношеский или молодой возраст. Диагностические критерии дистимии (согласно DSM-IV) представлены в таблице 4.7.

Фармакологическое лечение депрессии

Эффективность антидепрессантов при большой депрессии доказана в многочисленных плацебо-контролируемых исследованиях, в совокупности охватывавших десятки тысяч пациентов. В среднем антидепрессанты оказываются эффективными у 55—65%

Таблица 4.4. Диагностические критерии меланхолии в рамках большого депрессивного эпизода при большой депрессии или последнего по времени депрессивного эпизода при биполярном расстройстве I или II типов

Наличие не менее одного из перечисленных ниже симптомов на высоте текущего эпизода:

Отсутствие удовольствия от всех или почти всех видов деятельности

Равнодушие ко всему, что обычно бывает приятным (больной не чувствует себя существенно лучше, даже временно, если с ним происходит что-либо хорошее)

Наличие не менее трех из перечисленных ниже симптомов:

Подавленное настроение имеет особый характер (например, подавленное настроение ощущается как нечто другое, чем те чувства, которые испытывают при потере близкого человека)

Симптомы депрессии регулярно усиливаются по утрам

Ранние утренние пробуждения (не менее чем за 2 ч до обычного времени)

Выраженная психомоторная заторможенность или, наоборот, возбуждение

Выраженная анорексия или снижение массы тела

Избыточное или неадекватное чувство вины

Источник: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

Таблица 4.5. Диагностические критерии кататонии в рамках большого депрессивного эпизода, маниакального эпизода или смешанного эпизода при большой депрессии и биполярном расстройстве I или II типов

Преобладание в клинической картине не менее двух из перечисленных ниже симптомов:

Моторная неподвижность, проявляющаяся каталепсией (с развитием восковой гибкости) или ступором

Избыточная моторная активность (т.е. явно бесцельные движения, не меняющиеся в ответ на внешние стимулы)

Крайний негативизм (явно немотивированное сопротивление любым инструкциям, поддержание ригидной позы вопреки чьим-либо попыткам изменить ее) или мутизм

Своеобразие произвольных движений, проявляющихся в позе (произвольное принятие неуместной или причудливой позы), стереотипных движениях, выраженной манерности или грима сничания

Эхолалия или эхопраксия

Источник: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

Таблица 4.6. Диагностические критерии атипичных симптомов*

Реактивность настроения (т.е. улучшения настроения в ответ на реальные или предполагаемые позитивные события)

Два или более из перечисленных ниже симптомов:

Выраженное увеличение массы тела или повышение аппетита

Гиперсомния

Ощущение неподъемности или тяжести в руках и ногах

Ранимость к отказам со стороны других людей (не ограничивающаяся эпизодами аффективных расстройств), приводящая к нарушению жизнедеятельности больного в социальной или профессиональной сферах

Состояние не удовлетворяет критериям меланхолии или кататонической симптоматики в течение одного и того же эпизода

*Эти критерии применимы в том случае, когда указанные симптомы преобладают в последние 2 недели большого депрессивного эпизода при большой депрессии или последнего большого депрессивного эпизода при биполярном расстройстве I или II типов, либо если эти симптомы преобладают в последние 2 года при дистимии.

Источник: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

больных. За последнее десятилетие арсенал средств для лечения депрессии существенно расширился. Достигнуты значительные успехи в разработке новых средств, обладающих более высокой безопасностью и переносимостью.

В начале XX века основным методом лечения большой депрессии была «шоковая» терапия, которую проводили путем введения инсулина, вызывавшего гипогликемию, или лошадиной сыворотки. В 1930-х годах начали использовать ЭСТ, что было большим достижением в этой области. ЭСТ и в наше время считается весьма эффективным и безопасным методом лечения большой депрессии. Наряду с другими методами, данный метод применяется при тяжелой депрессии, депрессии с психотическими симптомами, смешанных эпизодах биполярного расстройства, а также при возникновении непосредственной угрозы жизни вследствие суицидальных намерений или отказа от приема пищи и жидкости.

Таблица 4.7. Диагностические критерии дистимии

<p>Подавленное настроение (по субъективным ощущениям или наблюдениям окружающих) большую часть дня на протяжении более чем половины дней в году не менее 2-х лет. Примечание: у детей и подростков изменение настроения может проявляться раздражительностью, а длительность симптомов должна быть не менее 1 года.</p> <p>В периоды подавленного настроения наблюдаются 2 или более из перечисленных ниже симптомов:</p>	<p>прессии в состоянии частичной ремиссии.</p> <p>Примечание: допускается наличие предшествующего большого депрессивного эпизода при условии, что перед появлением дистимии была полная ремиссия (отсутствие клинически значимых симптомов не менее 2 месяцев). Кроме того, после 2 лет существования дистимии (у детей и подростков — после 1 года) на ее фоне могут возникать эпизоды большой депрессии, при этом могут быть выставлены оба диагноза, если симптомы соответствуют критериям большого депрессивного эпизода.</p>
<p>Плохой аппетит или переедание</p> <p>Инсомния или гиперсомния</p> <p>Упадок сил или утомляемость</p> <p>Низкая самооценка</p> <p>Нарушение концентрации внимания или затруднения при принятии решений</p> <p>Ощущение безнадежности</p>	<p>Никогда не наблюдалось маниакальных, смешанных или гипоманиакальных эпизодов; симптомы не соответствуют критериям циклотимии</p>
<p>За 2 года (у детей и подростков — за 1 год) существования расстройства перечисленные выше симптомы отсутствовали не более 2 месяцев кряду.</p>	<p>Расстройство не возникает исключительно в связи с развитием хронического психотического расстройства, такого как шизофрения или бредовое расстройство</p>
<p>За первые 2 года существования расстройства (у детей и подростков — за 1 год) не было ни одного большого депрессивного эпизода, т.е. симптомы нельзя лучше объяснить наличием хронической формы большой депрессии или большой де-</p>	<p>Симптомы не вызваны прямым физиологическим действием экзогенных веществ (в том числе веществ, вызывающих зависимость, или лекарственных препаратов) или общим заболеванием (например, гипотиреозом)</p> <p>Симптомы вызывают клинически значимый дискомфорт или нарушение жизнедеятельности больного в социальной, профессиональной или иных важных сферах</p>

Источник: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

В 1940-х и 1950-х годах в качестве антидепрессантов использовались психостимуляторы (например, D-амфетамин и метилфенидат), но их применение было ограничено из-за побочных эффектов. Психостимуляторы по-прежнему используют в качестве вспомогательных средств (для усиления эффекта антидепрессантов), а иногда и в качестве монотерапии у пожилых или соматически ослабленных пациентов, хотя эффективность этого метода в контролируемых исследованиях не доказана. В середине 1950-х годов произошел значительный прорыв в фармакотерапии большой депрессии, когда случайно было обнаружено, что ипрониазид — ингибитор моноаминоксидазы (ИМАО), использовавшийся для лечения туберкулеза, способен повышать настроение. Те же свойства были найдены и у имипрамина, который был разработан в качестве альтернативы нейролептику хлорпромазину. Однако оказалось, что препарат не обладает антипсихотическими свойствами, но может применяться в качестве антидепрессанта. Для лечения депрессии имипрамин начали использовать в США в 1958 году. В последующие несколько лет появилась целая серия новых **трициклических антидепрессантов (ТЦА)**, обладавших сходным фармакологическим и клиническим действием. ТЦА, относящиеся к вторичным аминам (например, дезипрамин, являющийся метаболитом имипрамина, или нортриптилин — метаболит амитриптилина), оказались более безопасными, чем третичные амины, но по-прежнему были способны вызывать целый ряд серьезных побочных эффектов. В 1982 году в клиническую практику был введен тразодон, который широко применялся до тех пор, пока в 1988 году не появился первый препарат из группы селективных ингибиторов

обратного захвата серотонина — флуоксетин (прозак). Флуоксетин был первым препаратом из группы СИОЗС, одобренным FDA для лечения депрессии. Однако пятью годами раньше в Швейцарии начал применяться другой препарат из группы СИОЗС — флувоксамин (лувокс). СИОЗС совершили революцию в лечении большой депрессии, так как вызывали значительно меньше побочных эффектов и были более удобными в применении, не требуя столь длительного титрования дозы, как ТЦА и ИМАО.

Значение СИОЗС переросло чисто медицинские рамки, они стали неотъемлемой частью американской культуры и породили ряд вопросов, связанных с их использованием. Благодаря этим препаратам в общественном мнении улучшилось понимание того, что тяжелые психические заболевания имеют биологические корни, а психиатрический диагноз и необходимость лечения у психиатра многими перестали восприниматься как клеймо. В то же время возникли вопросы — не слишком ли часто назначаются антидепрессанты и не вытесняет ли фармакотерапия другие эффективные методы лечения психических расстройств?

В 1993 году, на четыре года позже, чем флуоксетин, сертралин (золофт), а вслед за ним и пароксетин (паксил) получили одобрение FDA и стали применяться в лечении большой депрессии. Позднее FDA одобрила применение этих двух препаратов при паническом расстройстве и *обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР)*. Флувоксамин был разрешен к применению в США только для лечения ОКР, однако во многих странах он используется и для лечения депрессии. Несколько позже широкое распространение получил еще один представитель группы СИОЗС — циталопрам (ципрамил).

В последнее время в клиническую практику были введены так называемые атипичные антидепрессанты, отличающиеся по механизму действия от СИОЗС. Бупропион (веллбутрин) — моноциклический аминокетон — впервые появился на фармацевтическом рынке в 1989 году. Тем не менее до настоящего времени механизм его действия остается неясным. Венлафаксин (эффексор) — двойной ингибитор обратного захвата (как серотонина, так и норадреналина) — близок по механизму действия к ТЦА, но, в отличие от них, лишен целого ряда серьезных побочных эффектов, в том числе не оказывает токсического действия на сердце. Нефазодон (серзон) — препарат, фармакологически родственный тразодону, является слабым ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина и мощным антагонистом 5-HT₂-рецепторов. Последний из недавно одобренных антидепрессантов — мirtазапин (ремерон) — антагонист 5-HT₂- и 5-HT₃-рецепторов и агонист α₂-адренорецепторов. Во многих странах (но не в США) используются обратимые ингибиторы моноаминоксидазы, такие как моклобемид, которые, в отличие от традиционных необратимых ингибиторов МАО, не требуют ограничений в диете.

Выбор антидепрессанта. Немногим более чем в половине случаев после первого эпизода большой депрессии заболевание приобретает рецидивирующее течение, однако предсказать в дебюте депрессии ее дальнейшее течение невозможно.

При выборе препарата, который может назначаться на многие годы, нужно учитывать его эффективность, побочные эффекты, возможные взаимодействия с другими лекарственными средствами, стоимость препарата и механизм его действия. Цель лечения заключается в восстановлении состояния полной эутимии, а не просто в смягчении симптоматики, что может быть расценено лишь как частичный терапевтический эффект. Эффект монотерапии первым выбранным препаратом может быть недостаточным для решения поставленной цели в долгосрочной перспективе, однако прежде чем переходить к комбинированной терапии, следует попытаться найти такой препарат, монотерапия которым оказала бы необходимое действие.

Возможные побочные эффекты антидепрессантов — постоянный источник беспокойства, как для пациента, так и для врача. Многие из них можно предсказать, зная особенности взаимодействия препарата с различными типами рецепторов. Наиболее

распространенные побочные эффекты и механизм их возникновения представлены в табл. 4.8.

Тем не менее иногда побочные эффекты имеют положительное значение. Например, у больного, страдающего большой депрессией и коморбидным синдромом раздраженной кишки, способность антидепрессанта блокировать М-холино-рецепторы окажет благоприятное влияние, но у пожилого пациента с деменцией холинолитическое действие препарата усугубит нарушение когнитивных функций. Ортостатическая гипотензия более опасна для пожилых женщин с остеопорозом (так как при падении они могут сломать бедро), чем для более молодых пациентов. Одна из основных проблем, связанных с длительным приемом ТЦА, — возможность увеличения массы тела, которое иногда бывает значительным. У больных с затрудненным засыпанием нередко возникает соблазн использовать антидепрессант с мощным седативным действием, однако нужно помнить, что это лишь одно из проявлений депрессии, и поэтому нужно лечить заболевание в целом, а не его отдельные симптомы. Так, больному, страдающему инсомнией, вначале такое лечение может помочь, но потом, по мере ослабления депрессии, возникнут проблемы, связанные с затрудненным утренним пробуждением.

Между антидепрессантами и препаратами из других групп возможно лекарственное взаимодействие. Обычно это происходит через торможение ферментов цитохрома Р450, осуществляющих метаболическую деградацию других препаратов, и за счет вытеснения другого препарата из связи с белками. Более подробно вопросы лекарственного взаимодействия обсуждены далее.

Стоимость лечения актуальна не только для больных, но и для врачей и системы здравоохранения. Непатентованные ТЦА (генерики) стоят намного дешевле (в расчете на одну таблетку), чем антидепрессанты нового поколения. Однако нужно учитывать, что стоимость препарата составляет всего 4–6% от стоимости лечения в амбулаторных условиях, и применение более современных препаратов, которые более безопасны и обеспечивают более высокую приверженность больных лечению (комплаентность), в конечном итоге приводит к снижению расходов на лечение.

Выделяют несколько стадий лечения большой депрессии. Согласно Kupfer (1991) различают острую, продолженную и поддерживающую стадии лечения. Острая стадия — начало лечения в симптоматической фазе заболевания. Она предполагает диагностику, назначение лекарственных препаратов и титрование их дозы. Длительность этой стадии обычно исчисляется неделями. Как только удалось достичь зна-

Таблица 4.8. Возможные побочные эффекты антидепрессантов, связанные с блокадой рецепторов (по Schatzberg, 1992)

Тип рецептора		
<i>М-холинорецепторы</i>	<i>α₁-адренорецепторы</i>	<i>H₁-гистаминовые рецепторы</i>
Сухость во рту	Ортостатическая гипотензия	Седативный эффект
Запор		Увеличение массы тела
Нарушение памяти		
Нарушение аккомодации		
Нарушения мочеиспускания		
Тахикардия		

чимого улучшения или ремиссии, наступает продолженная стадия, которая длится 4–9 месяцев. Эпизод депрессии, развившийся в этой стадии, считается рецидивом и обычно расценивается как продолжение того же эпизода, по поводу которого было начато лечение в острой стадии. К окончанию этой стадии больной находится в состоянии ремиссии после данного завершившегося депрессивного эпизода. Поддерживающая терапия проводится больным, нуждающимся в продолжении лечения. Ее длительность не ограничена, цель — предотвратить развитие нового эпизода. Поддерживающая терапия показана при рецидивирующем течении большой депрессии, особенно в тех случаях, когда больной уже перенес три или более депрессивных эпизодов любой тяжести либо не менее двух тяжелых эпизодов. Если на этапе поддерживающей терапии возникает усиление симптомов, то оно рассматривается как новый эпизод депрессии, а не рецидив старого.

Номенклатура антидепрессантов. Группы антидепрессантов именуются по своему механизму действия (например, ингибиторы МАО или СИОЗС) или химической структуре (например, ТЦА или гетероциклические антидепрессанты). Эффект большинства антидепрессантов связывают с воздействием на норадренергическую, серотонинергическую или дофаминергическую системы. Антидепрессанты отличаются по интенсивности торможения обратного захвата разных моноаминов. На рис. 4.3 показано логарифмическое соотношение степени торможения обратного захвата серотонина и норадреналина (по данным, полученным *in vitro*).

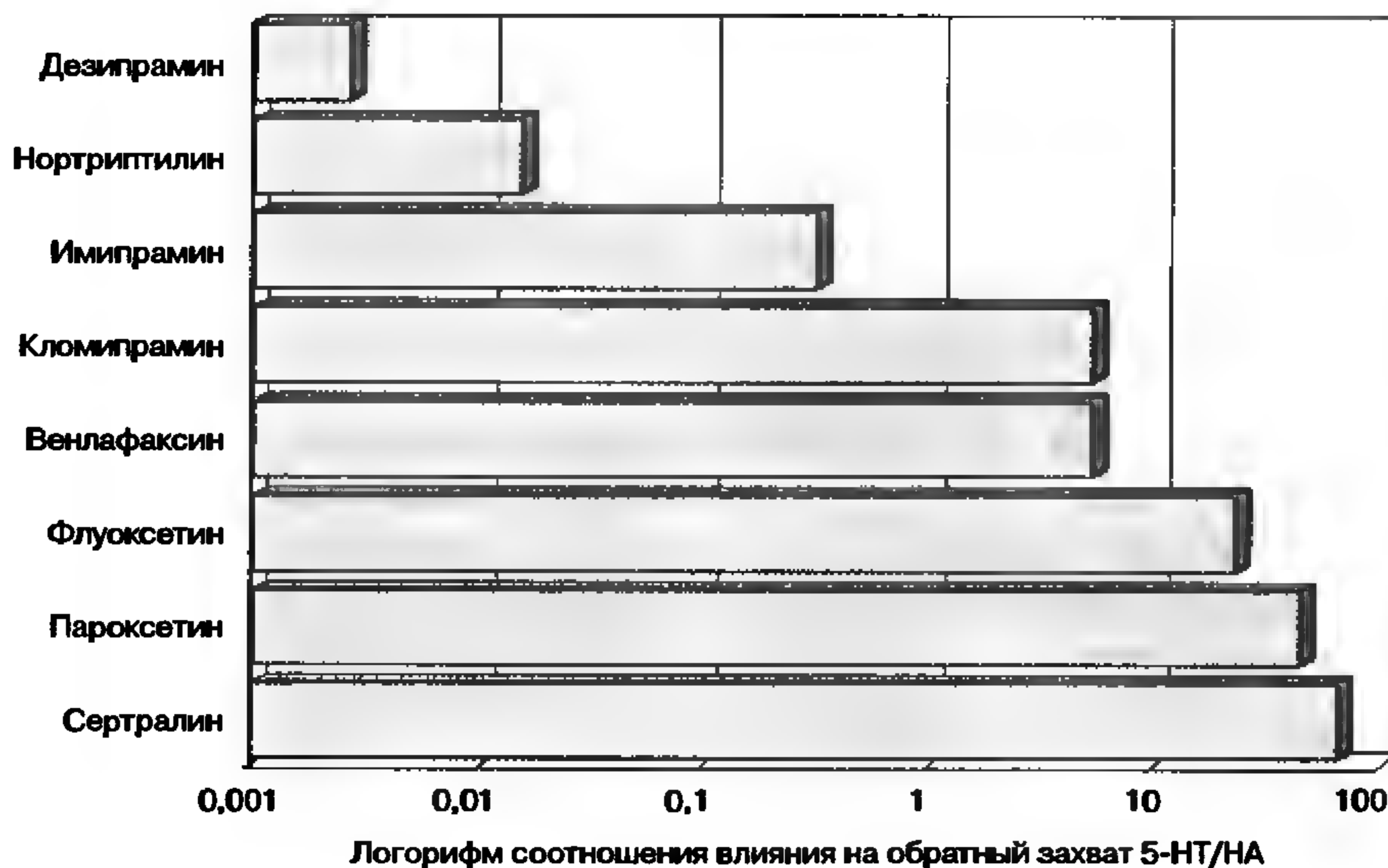


Рис. 4.3. Влияние антидепрессантов на обратный захват серотонина и норадреналина (по Richelson, 1994)

Соотношение влияния антидепрессантов на обратный захват серотонина (5-НТ) и норадреналина (НА), выраженное в логарифмическом виде (по данным, полученным *in vitro*). Чем длиннее столбик, тем более селективно препарат влияет на захват серотонина; чем короче столбик, тем более селективно препарат влияет на обратный захват норадреналина.

Трициклические антидепрессанты. За последние тридцать лет эффективность ТЦА была многократно подтверждена в плацебо-контролируемых испытаниях. До того, как появились антидепрессанты нового поколения, ТЦА были препаратами выбора, и такие препараты, как имипрамин или амитриптилин, до сих пор считаются во многих исследованиях «золотым стандартом» лечения. Предполагают, что основным механизма действия ТЦА состоит в торможении в мозге обратного захвата норадреналина пресинаптическими окончаниями, хотя препараты этой группы тормозят и обратный захват серотонина. Исключение составляет кломипрамин (анафранил), являющийся более мощным и избирательным ингибитором обратного захвата серотонина, чем другие ТЦА. Кломипрамин применяется в США, главным образом, для лечения обсессивно-компульсивного расстройства, но в европейских странах в течение многих лет используется и как антидепрессант. ТЦА, относящиеся к вторичным аминам, более избирательно тормозят обратный захват норадреналина, чем их третичные предшественники. Предполагают, что торможение обратного захвата норадреналина является причиной активизации поведения и артериальной гипертензии у некоторых больных, принимающих ТЦА.

ТЦА — единственный класс антидепрессантов, для которого характерна зависимость между уровнем препарата в сыворотке и антидепрессивной активностью. Терапевтическая концентрация имипрамина в плазме составляет более 200 нг/мл (с учетом имипрамина и дезипрамина). Напротив, у нортриптилина терапевтическое окно находится в интервале 50–150 нг/мл; если концентрация будет выше или ниже этих значений, то его антидепрессивное действие ослабляется.

Побочные эффекты ТЦА могут ограничивать их использование у некоторых больных (табл. 4.8). Некоторые из них можно ослабить, если начинать лечение с небольшой дозы, а потом ее постепенно повышать. На фоне длительного приема препарата седативный эффект, как правило, проходит, в то время как ортостатическая гипотензия со временем обычно не уменьшается. Следует избегать резкой отмены ТЦА из-за опасности рикошетного эффекта, вызванного прекращением холинолитического действия и проявляющегося инсомнией и диареей. Более серьезной проблемой является то, что, по сравнению со многими антидепрессантами нового поколения, ТЦА обладают низким терапевтическим индексом и оказывают неблагоприятное влияние на сердце. Передозировка с одномоментным приемом 7–10-дневной дозы препарата может привести к летальному исходу. Кардиотоксичность при передозировке обусловлена блокадой быстрых натриевых каналов, что характерно для антиаритмических средств типа 1a.

Обычно применяемые дозы ТЦА и гетероциклических антидепрессантов приведены в табл. 4.9. Лечение обычно начинают с 25–50 мг/сут амитриптилина, дезипрамина или имипрамина или с 10–25 мг/сут нортриптилина. При наличии коморбидного панического расстройства следует придерживаться нижней границы указанного диапазона доз, поскольку такие больные очень чувствительны к побочным эффектам. Дозу постепенно увеличивают в течение 7–14 дней до нижней терапевтической дозы (табл. 4.9). Спустя 2–3 недели возможно дальнейшее увеличение дозы. У детей и лиц старше 40 лет до назначения ТЦА необходимо проведение ЭКГ. Однако многие клиницисты проводят ЭКГ всем больным, которым предполагают назначить ТЦА.

Таблица 4.9. Начальные и терапевтические дозы трициклических и гетероциклических антидепрессантов

Название препарата: генерическое (торговое)	Начальная доза (мг/сут)	Диапазон терапевтических доз (мг/сут)
Амитриптилин (элавил, триптизол)	25–50	100–300
Амоксапин (ассендин)	50–100	150–400
Кломипрамин (анафранил)	25–50	100–250
Дезипрамин (норпрамин)	25–50	100–300
Доксепин (синекван, адапин)	25–50	100–300
Имипрамин (мелипрамин, тофранил)	25–50	100–300
Мапротилин (лудиомил)	25–50	100–225
Нортриптилин (авентил, памелор)	10–25	50–150
Протриптилин (вивактил)	10	15–60
Тримипрамин (сурмонтил)	25–50	100–300
Бупропион (веллбутрин)	100	300–450
Тразодон (дезирел, триттико)	50	150–500

Накоплен немалый объем информации, касающейся подходов к дозированию ТЦА при поддерживающей терапии и их эффективности при рекуррентной депрессии. Вопреки практике применения относительно высоких доз в острой стадии лечения и более низких доз на стадии поддерживающей терапии, исследования с ТЦА показывают, что дозу, оказавшуюся эффективной в острой стадии, следует в последующем сохранять при продолженной и поддерживающей терапии. Показана эффективность длительной терапии ТЦА при рекуррентной депрессии. В одном из исследований были отобраны больные, среднее количество больших депрессивных эпизодов у которых составило 4,2, причем два эпизода имели место за последние 4 года. Всем испытуемым были назначены терапевтические дозы имипрамина. Больные с хорошей реакцией на лечение подверглись рандомизации. У 80% больных, продолжавших после рандомизации принимать имипрамин в первоначальной терапевтической дозе, в течение 3 лет не было обострений. В той же группе, где после рандомизации больные принимали плацебо, у 90% из них развились рецидивы или новые депрессивные эпизоды (Frank et al., 1990).

Хотя амоксапин и мапротилин относятся к тетрациклическим антидепрессантам, они во многом сходны с ТЦА. Мапротилин является ингибитором обратного захвата норадреналина. Амоксапин метаболизируется с образованием нейрорептика локсапина, поэтому может одновременно воздействовать и на аффективные, и на психотические расстройства. Но поскольку он представляет собой своего рода комбинацию антидепрессанта и антипсихотика с фиксированным соотношением их активности, он обычно не является средством выбора, так как невозможно индивидуально подобрать дозу метаболита, обладающего антипсихотической

активностью. Кроме того, при длительном лечении амоксапином есть опасность развития поздней дискинезии.

Кломипрамин — ТЦА с уникальным фармакологическим действием. В отличие от других ТЦА, кломипрамин более избирательно тормозит обратный захват серотонина (приблизительно в 5 раз сильнее, чем норадреналина). Многие считают его «смешанным ингибитором обратного захвата», который имеет некоторые преимущества при лечении наиболее тяжелых случаев депрессии. Однако не все разделяют эту точку зрения. Научная группа по изучению антидепрессантов из Датского университета (Danish University Antidepressant Group, DUAG) в двух различных исследованиях сравнивала эффективность кломипрамина с эффективностью пароксетина (рис. 4.4) (Danish University Antidepressant Group, 1990) или циталопрама (Danish University Antidepressant Group, 1986). Согласно результатам этих исследований, кломипрамин, смешанный ингибитор обратного захвата, превзошел по эффективности оба препарата СИОЗС. В другом исследовании (Arminen et al., 1994), где сравнивалась эффективность имипрамина и пароксетина, достоверных различий получено не было, хотя, возможно, средняя доза имипрамина (150 мг/сут) была слишком низкой. Сравнение в условиях стационара эффективности флуоксетина и имипрамина не выявило различий (Beasley et al., 1993).

ТЦА имеют некоторые преимущества перед антидепрессантами нового поколения, в том числе такие, как убедительно доказанная эффективность, более чем 35-летний опыт использования, более низкая стоимость одной таблетки, возможность принимать препарат один раз в день. Однако они значительно проигрывают из-за побочных эффектов и сравнительно низкой безопасности. Трициклические антидепрессанты по-прежнему играют важную роль в лечении большой депрессии, хотя и не являются больше препаратами первого выбора.

ТЦА имеют некоторые преимущества перед антидепрессантами нового поколения, в том числе такие, как убедительно доказанная эффективность, более чем 35-летний опыт использования, более низкая стоимость одной таблетки, возможность принимать препарат один раз в день. Однако они значительно проигрывают из-за побочных эффектов и сравнительно низкой безопасности. Трициклические антидепрессанты по-прежнему играют важную роль в лечении большой депрессии, хотя и не являются больше препаратами первого выбора.

Ингибиторы моноаминоксидазы. В США в настоящее время применяются, главным образом, необратимые неселективные ингибиторы МАО, блокирующие одновременно МАО-А и МАО-В. В других странах используют обратимые и более селективные препараты, такие как моклобемид. Благодаря тому, что эти препараты избирательно действуют только на одну изоформу фермента, их прием не требует ограничений в диете, необходимых при использовании более ранних препаратов этой группы. На фармацевтическом рынке США ингибиторы МАО на сегодняшний день представлены тремя препаратами: это фенелзин (нардил), транилципромин (парнат) и изокарбосазид (марплан). Все они ингибируют МАО-А, метаболизирующую норадреналин, серотонин и адреналин, и МАО-В, метаболизирующую фенилэтиламин, фенилэтанолламин, тирамин и бензиламин. Дофамин является субстратом для обеих изоформ фермента, но в ЦНС он метаболизируется преимущественно МАО-В.

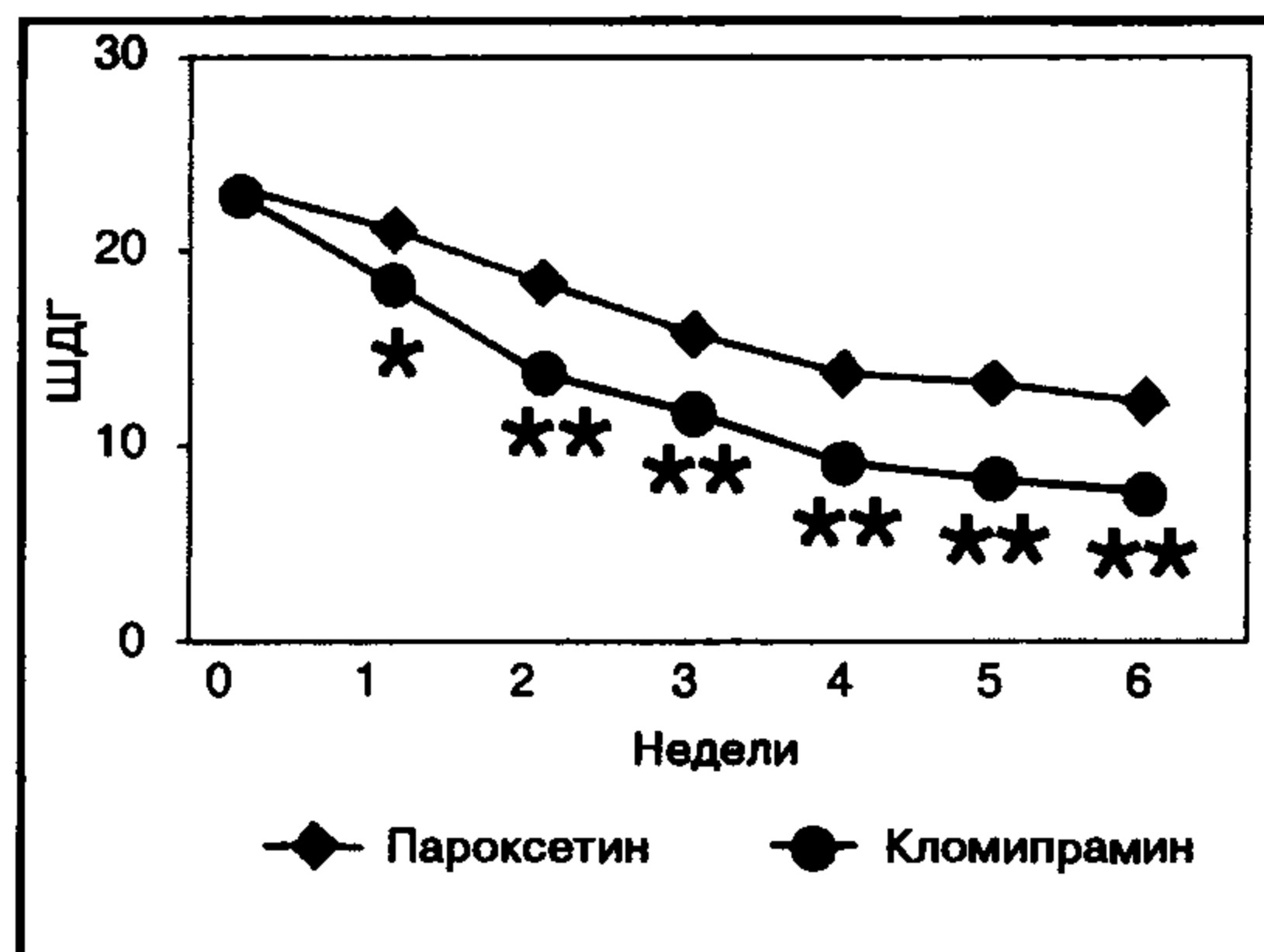


Рис. 4.4. Сравнение эффективности пароксетина и кломипрамина (по Danish University Antidepressant Group, 1990).

Сравнение эффективности пароксетина (селективный ингибитор обратного захвата серотонина) и кломипрамина (смешанный ингибитор обратного захвата) у госпитализированных больных по данным шкалы депрессии Гамильтона (ШДГ). Средние дозы пароксетина и кломипрамина составили соответственно 30 и 150 мг/сут. По данным ШДГ, между группами выявлены статистически значимые различия. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Терапевтический эффект ингибиторов МАО пропорционален их способности тормозить активность МАО тромбоцитов. Терапевтическая доза фенелзина обычно составляет 45–90 мг/сут, транилципромина — 10–30 мг/сут, изокарбоксазида — 30–50 мг/сут. Лечение фенелзином часто начинают с дозы 15 мг/сут в течение 2–4 дней, а затем ее увеличивают до 30 мг/сут и далее с каждой неделей прибавляют еще по 15 мг. Лечение транилципромином обычно начинают с дозы 10 мг/сут в течение 2–4 дней, после чего ее увеличивают до 20 мг/сут, а спустя 7 дней возможно дополнительное увеличение дозы. Начальная доза изокарбоксазида, как правило, составляет 10 мг/сут, затем ее увеличивают до 30–50 мг/сут.

К побочным эффектам ингибиторов МАО относятся ортостатическая гипотензия, сонливость, инсомния, отеки, тахикардия, сердцебиения, сексуальная дисфункция, увеличение массы тела. Прибавление веса и отеки более выражены при использовании фенелзина — ингибитора МАО из группы гидразинов, чем при приеме транилципромина. Для коррекции ортостатической гипотензии рекомендуют увеличивать потребление воды и соли, надевать эластичные чулки, назначать флудрогидрокортизон (флоринеф) или небольшие дозы кофеина.

Ввиду опасности нежелательного взаимодействия с тирамин-содержащими продуктами и некоторыми средствами от простуды ингибиторы МАО не являются препаратами выбора при депрессии. При лечении ингибиторами МАО необходимо избегать употребления пищи, богатой тирамином. Поэтому противопоказаны продукты, которые длительно выдерживаются и подвергаются ферментации (например, многие сыры, копчености, маринады, дрожжи, многие сорта вин и пива), большинство препаратов, принимаемых при простудных заболеваниях, декстраметорфан, меперидин и адреналин, часто применяемый вместе с местными анестетиками. Некоторым пациентам удается нарушать диету без серьезных последствий, но им следует напоминать, что содержание тирамина даже в одном куске сыра может сильно варьировать, а возможные последствия включают повышенный риск инсульта и инфаркта миокарда. Многие клиницисты заранее выписывают больным нифедипин (10 мг) или хлорпромазин (100 мг), которые пациент должен принять при появлении сильной головной боли, после чего немедленно обратиться за медицинской помощью.

Ингибиторы МАО являются эффективными антидепрессантами. Их эффективность доказана при большой депрессии, депрессии с атипичными симптомами, депрессии в рамках биполярного расстройства, а также при двух тревожных расстройствах — паническом расстройстве и социальной фобии.

Тразодон. Тразодон относится к триазолопиридинам и отличается от других антидепрессантов по химическим свойствам и механизму действия. В отличие от ТЦА, тразодон практически не обладает холинолитическими и антиаритмическими свойствами, что делает его привлекательным для лечения депрессии. Для лечения депрессии обычно требуются дозы 400–600 мг/сут, но при приеме этой дозы у многих больных возникают выраженная ортостатическая гипотензия и седативный эффект, что ограничивает применение препарата. Лечение обычно начинают с дозы 50–150 мг/сут, затем ее повышают до 400–600 мг/сут (суточную дозу дробят на несколько приемов).

Редким, но серьезным побочным эффектом является приапизм, который развивается в среднем у 1 из 6000 мужчин. При любом проявлении эректильной дисфункции, например, при чрезмерном удлинении эрекции или появлении ее в неподходящей ситуации, больного следует незамедлительно подвергнуть обследованию. В настоящее время, учитывая его седативные свойства, тразодон часто применяют в комбинации с СИОЗС при стойкой инсомнии. Для этого обычно назначают 25–100 мг тразодона за 30–60 мин до отхода ко сну.

Бупропион. Бупропион — соединение из группы аминокетонов, является слабым ингибитором обратного захвата дофамина и норадреналина, но не влияет на обратный захват серотонина. Принимается обычно три раза в день, при использовании появившейся недавно формы с замедленным высвобождением — два раза в день. В отличие от других антидепрессантов, в частности СИОЗС, бупропион не влияет на сексуальную функцию, что является его большим преимуществом. Кроме того, бупропион не обладает холинолитическим действием, а увеличение массы тела на фоне его приема наблюдается очень редко. Есть данные, что бупропион реже провоцирует переход от депрессии к мании у больных с биполярным расстройством.

Поступление бупропиона на фармацевтический рынок США было приостановлено после нескольких случаев развития эпилептических припадков у больных булимией, принимавших препарат. При приеме стандартной формы бупропиона в дозе, не превышающей 450 мг/сут, вероятность развития припадков составляет 0,33–0,44% (для сравнения: при приеме 100 мг/сут ТЦА она составляет 0,1%, а при приеме 200 мг/сут ТЦА — 0,6–0,9%). Лечение стандартной формой бупропиона начинают с дозы 75–100 мг/сут, затем ее увеличивают до 150–450 мг/сут. Чтобы снизить риск припадков при использовании стандартной формы бупропиона, рекомендуют одномоментно более 150 мг, при этом интервал между приемами должен составлять не менее 4 часов. Форму с замедленным высвобождением обычно назначают по 150 мг два раза в день. Риск эпилептических припадков при приеме этой формы ниже — возможно, из-за более низкой пиковой концентрации препарата. Недавно бупропион был одобрен FDA для лечения никотиновой зависимости и сейчас позиционируется на рынке под торговым названием «зибан».

Селективные ингибиторы обратного захвата

В настоящее время применяют пять препаратов из группы СИОЗС: флуоксетин, сертралин, пароксетин, флувоксамин и циталопрам. Все они эффективны при лечении большой депрессии. Кроме того, эффективность некоторых из них доказана при дистимии, депрессивном эпизоде биполярного расстройства, дисфорическом расстройстве поздней лютеальной фазы (предменструальном синдроме), паническом расстройстве, посттравматическом стрессовом расстройстве, обсессивно-компульсивном расстройстве и социальной фобии. Предполагается, что все представители этого класса действуют путем торможения обратного захвата серотонина пресинаптическими окончаниями. Хотя все СИОЗС имеют больше сходств, чем различий, и, по-видимому, один и тот же механизм действия, между ними есть различия в спектре побочных эффектов, степени взаимодействия с другими лекарствами, фармакоки-

нетике. Отсутствие эффекта одного из антидепрессантов этой группы не исключает эффективность другого. Тем не менее во многих руководствах рекомендуют в случае неудачи переходить на антидепрессант из другой фармакологической группы. Химическая структура СИОЗС показана на рис. 4.5.

Флуоксетин. На сегодняшний день флуоксетин является одним из наиболее широко используемых антидепрессантов. Его появление в 1988 году привело к значительным изменениям в практике терапии депрессий. В настоящее время флуоксетин разрешен к применению при большой депрессии, обсессивно-компульсивном расстройстве, булимии. Кроме того, по данным контролируемых исследований, он эффективен при целом ряде других аффективных и тревожных расстройств, в том числе при дисфорическом расстройстве поздней лютеальной фазы (предменструальном синдроме) и паническом расстройстве.

В отличие от ТЦА, у которых кривая «доза-эффект» при депрессии довольно крутая, у флуоксетина в диапазоне доз от 5 до 80 мг/сут она плоская (Wernicke et al., 1987, 1988). Определенные трудности при интерпретации этой зависимости связаны с длительным периодом полуэлиминации флуоксетина и его первичного метаболита норфлуоксетина, который также способен тормозить обратный захват серотонина. У флуоксетина он составляет 1–3 суток (в начале лечения) и 4–6 суток (при длительном приеме). Период полуэлиминации норфлуоксетина вне зависимости от длительности приема составляет 4–16 суток.

Плацебо-контролируемые испытания и сравнительные исследования с другими антидепрессантами, в которых участвовали тысячи больных с депрессией, неизменно демонстрировали преимущества флуоксетина. Флуоксетин не вызывает побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, поэтому более безопасен, чем ТЦА. Флуоксетин не оказывает клинически значимого влияния на

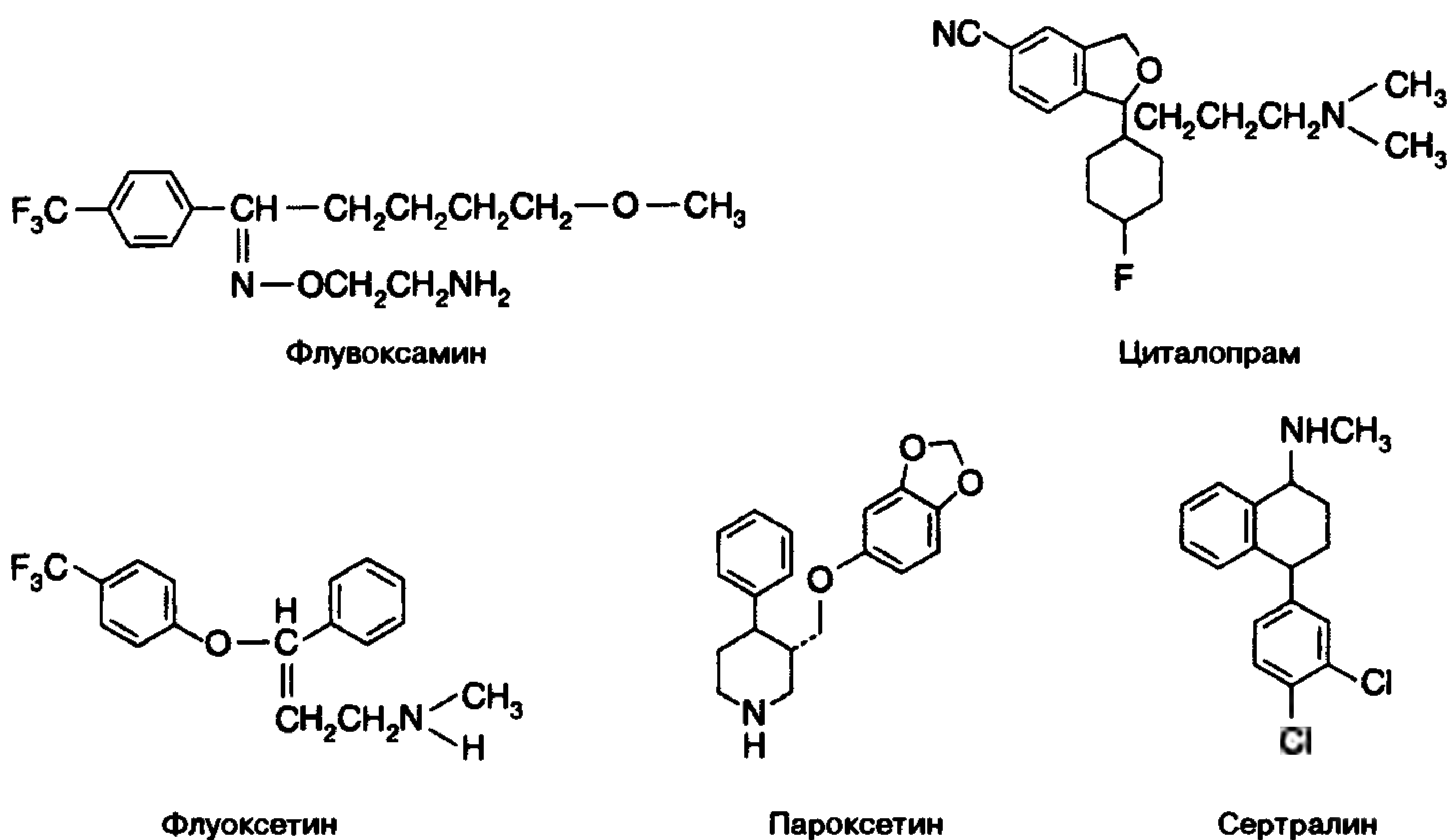


Рис. 4.5. Химическая структура СИОЗС

М-холинорецепторы, гистаминовые H_1 -рецепторы, β_1 -адренорецепторы, а также серотониновые 5-НТ₁- и 5-НТ₂-рецепторы, чем и объясняется более благоприятный спектр побочных эффектов в сравнении с ТЦА. К наиболее частым побочным эффектам флуоксетина относятся головная боль, раздражительность, инсомния, сонливость, тревога и тремор. Изредка встречаются акатизия (ощущение внутреннего беспокойства, уменьшающееся при двигательной активности) и дистония, которые часто возникают при приеме нейролептиков. Часто встречаются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, сухость во рту, анорексия, диспепсия. После внедрения препарата в практику оказалось, что он не столь часто вызывает тошноту, как это отмечалось в регистрационных исследованиях. К тому же тошноту можно свести к минимуму, если принимать препарат во время или после еды и снизить начальную дозу у особенно чувствительных к нему пациентов. Как правило, тошнота имеет преходящий характер.

Напротив, частота сексуальной дисфункции в регистрационных исследованиях была ниже, чем потом оказалась на практике. Возможно, это связано с тем, что в ранних исследованиях больным не задавалось вопросов о подобных нарушениях. СИОЗС могут вызвать замедленное наступление оргазма или аноргазмию, снижение либидо. Для коррекции этого побочного эффекта предложены различные меры: снижение дозы, лекарственные каникулы (для препаратов с относительно коротким периодом полуэлиминации), а также дополнительное назначение буспирона, йохимбина, амантадина, ципрогептадина или бупропиона.

Рекомендуемая начальная доза флуоксетина — 20 мг/сут, хотя пациенты с повышенной чувствительностью к его побочным эффектам могут начинать с более низкой дозы. У многих больных с депрессией или дистимией доза 20 мг/сут восстанавливает состояние эутимии, но другим больным необходимы более высокие дозы. Титровать дозу следует очень медленно, поскольку равновесное состояние после очередного повышения дозы устанавливается через 40–80 суток. Если на фоне длительной терапии СИОЗС антидепрессивный эффект снижается, то его часто удается усилить путем повышения или снижения дозы. Для лечения обсессивно-компульсивного расстройства часто требуются более высокие дозы флуоксетина, чем для лечения большой депрессии.

Сертралин. Был вторым СИОЗС, который стал применяться в США для лечения депрессии. Он также был одобрен для лечения обсессивно-компульсивного и панического расстройств. При метаболизме сертралина не образуются активные соединения, обладающие терапевтическим действием.

Эффективность сертралина при большой депрессии доказана в целом ряде клинических испытаний. В небольшом исследовании было отмечено, что сертралин эффективнее предотвращает повторные эпизоды депрессии, чем флувоксамин. Более масштабное исследование показало, что при лечении дистимии сертралин в средней дозе $139,6 \pm 58,5$ мг/сут эквивалентен по своему эффекту имипрамину в дозе $198,8 \pm 91,2$ мг/сут (Thase et al., 1996).

Наиболее частые побочные эффекты сертралина — желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота, диарея и диспепсия. Кроме того, он нередко вызывает тремор, головокружение, инсомнию, сонливость, потливость, сухость во рту, сексуальную дисфункцию.

Лечение рекомендуют начинать с дозы 50 мг/сут. Но многие больные лучше переносят схему с более низкой начальной дозой: 25 мг/сут в течение 4 дней, затем 50 мг/сут в течение 5 дней и далее 100 мг/сут. В контролируемом слепом исследовании с гибким дозированием у больных депрессией средняя эффективная доза превысила 100 мг/сут, при этом многим пациентам требовалась доза в диапазоне от 100 до 200 мг/сут.

Пароксетин. Применяется в США для лечения депрессии с 1993 года. Позднее были зарегистрированы и другие его показания: обсессивно-компульсивное и паническое расстройства. Эффективность пароксетина при большой депрессии была убедительно доказана в серии двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Сравнение эффективности различных доз при большой депрессии показало, что у пароксетина плоская кривая «доза-эффект» — в интервале доз от 20 до 50 мг/сут. Тем не менее, у некоторых пациентов увеличение дозы приводит к усилению эффекта. Сравнительные исследования у амбулаторных больных показали, что по эффективности пароксетин не уступает имипрамину, кломипрамину, нефазодону и флуоксетину. Два сравнительных исследования, проведенные в условиях стационара, показали, что пароксетин не уступает по эффективности имипрамину (Arminen et al., 1994) и amitриптилину (Stuppaesk et al., 1994). Однако в другом сравнительном исследовании, проведенном в условиях стационара, пароксетин уступил по эффективности кломипрамину (Danish University Antidepressant Group, 1990). Во всех сравнительных исследованиях пароксетин вызывал меньше побочных эффектов, чем ТЦА. В 12-месячном исследовании стабильный эффект при использовании пароксетина был сопоставим с таковым у имипрамина, однако при использовании ТЦА число выбывших из исследования из-за непереносимых побочных эффектов было в два раза выше, чем при использовании пароксетина.

Наиболее частые побочные эффекты пароксетина — тошнота, сухость во рту, головная боль, астения, запор, головокружение, инсомния, диарея, сексуальная дисфункция. Следует заметить, что головная боль очень часто встречалась и у больных, принимавших плацебо. Как и при использовании других СИОЗС, тошноту при лечении пароксетином можно уменьшить, принимая препарат во время или после еды. У большинства больных тошнота носит преходящий характер. Рекомендуемая начальная доза пароксетина — 20 мг/сут. У больных, которые особенно чувствительны к его побочным эффектам, лечение лучше начинать с более низкой дозы — 10 мг/сут, а через 4 дня ее можно увеличить до 20 мг/сут. Контролируемые клинические исследования показали, что минимальная эффективная доза составляет 20 мг/сут. Если требуется более высокая доза, то ее увеличивают с интервалом в 1 неделю.

Флувоксамин. В США используется для лечения обсессивно-компульсивного расстройства. Но, как и другие СИОЗС, флувоксамин эффективен и при большой депрессии. Терапевтическая доза обычно колеблется от 100 до 250 мг/сут.

Венлафаксин. Ингибирует обратный захват как серотонина, так и норадреналина. По некоторым данным, в патогенезе депрессии имеет значение дисфункция и норадренергической, и серотонинергической систем. Венлафаксин действует на обе эти системы, но при этом он лишен побочных эффектов, свойственных ТЦА, и не требует

ограничений в приеме других препаратов и диете, как ингибиторы МАО. В связи с этим венлафаксин обладает рядом уникальных свойств, отличающих его от других антидепрессантов. В отличие от СИОЗС, при лечении депрессии венлафаксином кривая «доза-эффект» имеет линейный характер, как и у ТЦА (рис. 4.6).

Как показали испытания у амбулаторных больных, венлафаксин не уступает по эффективности имипрамину и тразодону. Клиническое исследование, проведенное в условиях стационара, показало, что по эффективности венлафаксин (в средней дозе 200 мг/сут) превосходит флуоксетин (в средней дозе 40 мг/сут) после 4 и 6 недель терапии (Clerc et al., 1994). В одном из исследований было показано, что венлафаксин может быть полезным при резистентной к лечению депрессии (Nierenberg et al., 1994). В этом исследовании депрессия считалась резистентной к терапии при неэффективности: 1) трех различных антидепрессантов, действие которых усиливалось вспомогательными средствами, или 2) ЭСТ и двух различных антидепрессантов со вспомогательными средствами. На 12-й неделе терапии венлафаксином примерно у 20% больных отмечены либо полный эффект (оценка по шкале депрессии Гамильтона < 9 баллов), либо частичный эффект (снижение оценки по шкале депрессии Гамильтона не менее чем на 50%).

Спектр побочных эффектов венлафаксина сходен с таковым у СИОЗС, при этом наиболее часто встречаются астения, потливость, тошнота, запор, анорексия, рвота, сонливость, сухость во рту, головокружение, раздражительность, тревога, тремор, нарушение аккомодации, расстройство эякуляции/оргазма и снижение потенции у мужчин. Клинический опыт применения препарата показал, что сексуальная дис-

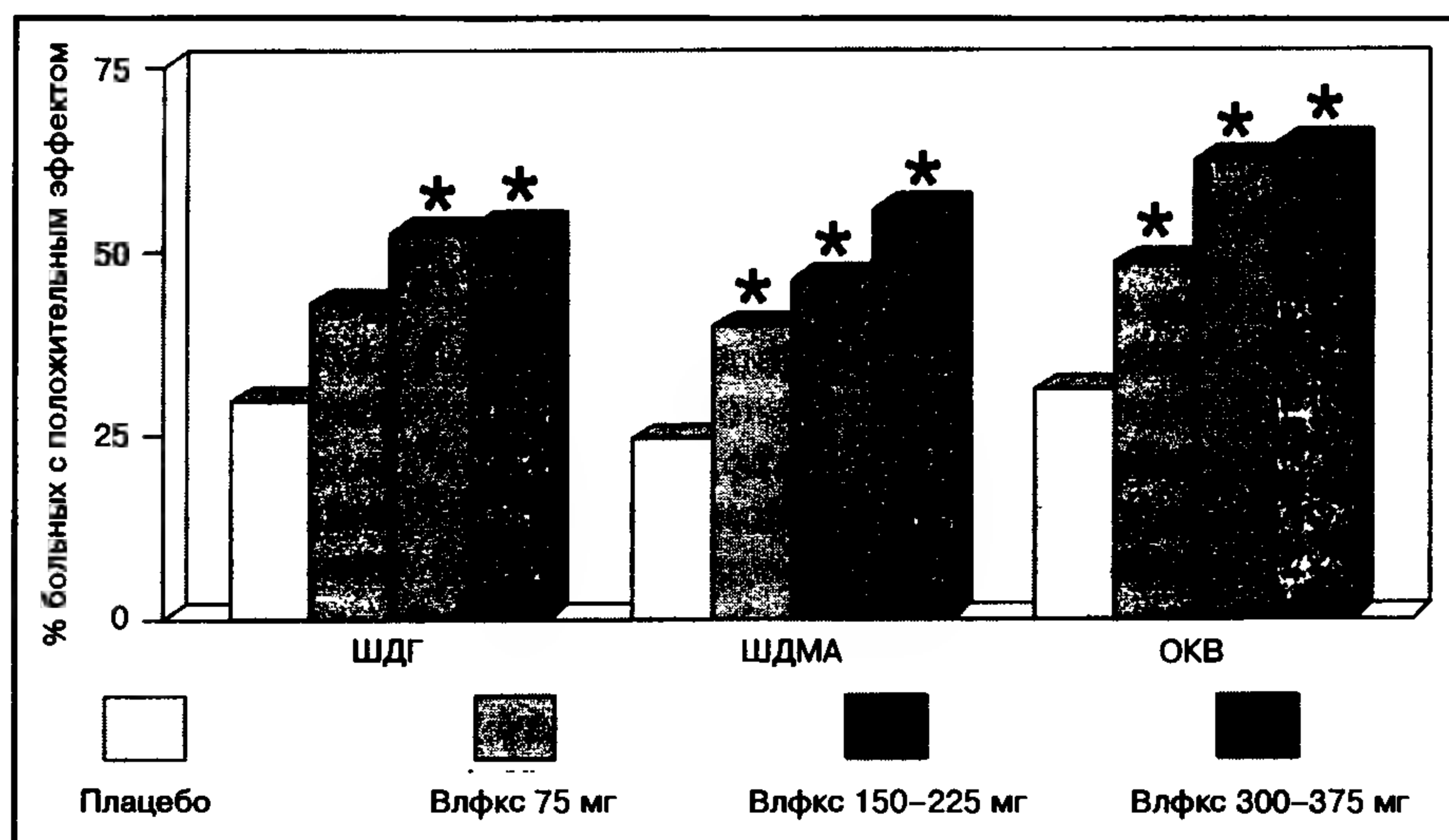


Рис. 4.6. Кривая «доза-эффект» при приеме венлафаксина (по Schweizer et al., 1991).

Процент больных с положительным эффектом плацебо, велафаксин (Влфкс) в низкой дозе (75 мг/сут), в средней дозе (150–225 мг/сут), в высокой дозе (300–375 мг/сут). Для оценки результатов использовалась рейтинговая шкала депрессии Гамильтона (ШДГ), рейтинговая шкала депрессии Монттомери–Асберга (ШДМА), шкала общего клинического впечатления (ОКВ). * $p < 0,05$ при сравнении с плацебо

функция может возникать и у женщин. Многие из этих побочных эффектов, особенно тошноту, можно свести к минимуму, если начинать лечение с более низкой дозы, чем это рекомендуется в инструкции к препарату. Многие пациенты хорошо переносят венлафаксин, если начальная доза составляет 18,75 мг (половина таблетки 37,5 мг) два раза в день. Через 6 дней дозу повышают до 37,5 мг два раза в день. Эффективная доза венлафаксина колеблется от 75 до 375 мг/сут.

В настоящее время выпускается лекарственная форма венлафаксина с замедленным высвобождением (эффексор XR) в виде капсул, содержащих 37,5 мг, 75 мг и 150 мг активного вещества. Лечение этим препаратом начинают с дозы 37,5 мг/сут, через неделю ее увеличивают до 75 мг/сут. Диапазон эффективных доз в этом случае, вероятно, тот же, что и при приеме обычной формы венлафаксина, хотя в клинических исследованиях венлафаксин XR испытывался в дозах, не превышающих 225 мг/сут. Форма с замедленным высвобождением реже вызывает побочные эффекты, чем обычная форма венлафаксина.

Нефазодон (серзон) — антидепрессант, близкий к тразодону по своей химической структуре. Нефазодон является слабым ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина, а также антагонистом серотониновых 5-HT₂-рецепторов. Кроме того, нефазодон блокирует α_1 -адренорецепторы, вызывая тем самым ортостатическую гипотензию. По-видимому, нефазодон не оказывает клинически значимого действия на α_2 - и β -адренорецепторы, М-холинорецепторы, 5-HT_{1A}-рецепторы, дофаминовые рецепторы и ГАМК-рецепторы. При метаболизме нефазодона образуется ряд активных соединений, в том числе гидроксинефазодон (близкий по своим фармакологическим свойствам к исходному соединению), мета-хлорфенилпиперазин (мХФП), являющийся агонистом 5-HT_{1B}- и 5-HT_{1D}-рецепторов и антагонистом 5-HT₂- и 5-HT₃-рецепторов, а также триазол-дионовый метаболит, свойства которого плохо изучены. Концентрация нефазодона в плазме достигает равновесного состояния за 4–5 дней, при этом нефазодон и гидроксинефазодон накапливаются в концентрации, которая в 2–4 раза выше, чем концентрация после однократного приема препарата. Прием нефазодона во время еды замедляет его всасывание, в результате чего пиковая концентрация препарата в плазме может снижаться на 20%.

В США нефазодон получил одобрение FDA в качестве препарата для лечения большой депрессии. Его эффективность при большой депрессии доказана в плацебо-контролируемых исследованиях. Средняя терапевтическая доза при лечении большой депрессии составляет 400–600 мг/сут, ее дробят на два приема. Амбулаторное лечение рекомендуют начинать с дозы 50 мг 2 раза в день, затем ее увеличивают каждые 4–7 дней.

К наиболее частым побочным эффектам нефазодона относятся: сонливость, сухость во рту, тошнота, головокружение, запор, астения, спутанность сознания, нарушение аккомодации.

Нефазодон тормозит активность цитохрома P450 3A и может взаимодействовать с препаратами, которые являются субстратом этого фермента. Кроме того, он взаимодействует и с теми препаратами, которые связываются с белками плазмы. Поэтому производители не рекомендуют комбинировать нефазодон с терфенадином (селда-ном), астемизолом (гисманалом), цизапридом (пропульсидом). При одновременном приеме с дигоксином у молодых мужчин нефазодон повышает его максималь-

ную и минимальную концентрацию (C_{\max} и C_{\min}) соответственно на 29 и 27%, при этом площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается на 15%. С осторожностью следует комбинировать с нефазодоном триазол (хальцион) и алпразолам (ксанакс), поскольку он тормозит метаболизм бензодиазепинов. С нефазодоном нельзя сочетать ингибиторы МАО. При переходе с ингибиторов МАО на нефазодон (или наоборот) необходим достаточно длительный отмывочный период. Нефазодон выпускается в таблетках по 100 мг, 150 мг, 200 мг и 250 мг.

Миртазапин (ремерон) — тетрациклический антидепрессант, имеющий пиперазино-азепиновую структуру. Терапевтический эффект миртазапина объясняют усилением норадренергической и серотонинергической передачи в ЦНС. В эксперименте показано, что миртазапин блокирует α_2 -адренорецепторы, что приводит к увеличению выброса норадреналина и серотонина из нервных окончаний. Кроме того, миртазапин является антагонистом 5-HT₂- и 5-HT₃-рецепторов, но не действует на 5-HT_{1A}- и 5-HT_{1B}-рецепторы. Блокада гистаминовых H₁-рецепторов, вероятно, является причиной выраженного седативного эффекта, возникающего при приеме более низких доз препарата. Ортостатическая гипотензия наблюдается относительно редко и может быть обусловлена умеренным α_1 -адреноблокирующим действием препарата на периферии.

Пиковая концентрация миртазапина в плазме достигается через 2–4 часа после приема. Период полуэлиминации составляет 20–40 часов. Метаболизм миртазапина происходит путем деметилирования и гидроксилирования с последующей конъюгацией с глюкуронидом. Гидроксилирование осуществляют изоферменты 1A2 и 2D6 системы цитохрома P450, в то время как изофермент 3A катализирует образование N-десметиловых и N-оксидных метаболитов. В интервале доз от 15 до 80 мг/сут существует линейная зависимость между дозой и концентрацией препарата в плазме. Средний период полуэлиминации миртазапина длиннее у женщин (37 часов), чем у мужчин (26 часов), хотя клиническая значимость этого отличия не определена.

Эффективность миртазапина при большой депрессии была доказана в четырех плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных на взрослых амбулаторных пациентах. Средняя эффективная доза в этих исследованиях колебалась от 21 до 32 мг/сут. К наиболее частым побочным эффектам миртазапина относятся: сонливость, повышение аппетита, увеличение массы тела, головокружение. У 15% больных, принимавших миртазапин, отмечен подъем уровня холестерина после еды более чем на 20% (по сравнению с нормой). В регистрационных исследованиях у двух из 2796 пациентов возник агранулоцитоз, а у третьего больного — нейтропения. Миртазапин нельзя комбинировать с ингибиторами МАО, а при переходе с него на ингибиторы МАО (или наоборот) необходим достаточно длительный отмывочный период. Пока нет данных о клинически значимом взаимодействии миртазапина с системой цитохрома P450, и этот вопрос недостаточно изучен.

Миртазапин выпускается в таблетках по 15 мг и 30 мг. Начальная доза обычно составляет 15 мг/сут, в последующем ее увеличивают каждые 7–14 дней. Если при дозе 7,5–15 мг/сут наблюдается сонливость, она часто проходит после повышения дозы до 30–45 мг/сут. У пожилых лиц, а также при заболеваниях печени и почек доза миртазапина должна быть снижена.

Начало лечения

Залогом эффективного лечения является точный диагноз большого депрессивного эпизода с исключением других состояний, которые могут проявляться подобным образом, особенно биполярного расстройства. Исходное состояние полезно количественно оценить с помощью рейтинговых шкал. Это шкала депрессии Бека (Beck et al., 1961), шкала депрессии Кэррола (Carrol et al., 1981), шкала самооценки депрессии Цунга (Zung, 1965), представляющие собой опросники, заполняемые больными, а также клинические рейтинговые шкалы, с помощью которых состояние больных оценивает сам врач: шкала депрессии Гамильтона (Hamilton, 1960), шкала депрессии Монтгомери—Асберга (Montgomery, Asberg, 1979). Применение этих шкал позволяет количественно оценить эффективность терапии и помогает определить состояние полной эутимии — конечную цель лечения.

Фармакотерапия — основной метод лечения депрессия, но ее можно комбинировать с психотерапией. Антидепрессанты показаны при тяжелой или умеренно выраженной депрессии. В настоящее время существует широкий выбор препаратов, довольно безопасных и удобных в применении. Лечение рекомендуют начинать с препаратов нового поколения, тогда как ингибиторы МАО и ТЦА оставляют в резерве — на случай неэффективности препаратов первого ряда.

Прежде чем назначить тот или иной препарат, следует удостовериться в диагнозе, исключить возможные соматические или неврологические причины депрессии, обсудить диагноз и варианты лечения с самим пациентом, его семьей или близкими ему людьми. Каждого пациента с аффективным расстройством следует обследовать на предмет суицидальных идей. Для этого, например, больного можно спросить: «Бывает ли, что Ваши дела идут столь скверно, что у Вас появляется желание покончить собой или нанести себе повреждение?» Частота повторных осмотров больного зависит от тяжести депрессивного эпизода и эффективности лечения.

На выбор антидепрессанта влияют указанные ниже факторы.

- 1) *Анамнестические данные об эффективности предшествующей терапии у больного или его родственников.* Если какой-либо препарат или класс препаратов был эффективным, то лечение следует начинать именно с них. Решение о поддерживающей терапии следует принимать в зависимости от числа и тяжести имевших место предшествующих эпизодов.
- 2) *Безопасность препаратов.* Хотя современные антидепрессанты намного безопаснее, в том числе в случае передозировки, чем ТЦА и ингибиторы МАО, при выборе антидепрессанта следует учесть возможность лекарственного взаимодействия, а также наличие сопутствующих заболеваний, которые могут повышать риск побочных эффектов.
- 3) *Спектр побочных эффектов.* Большинство препаратов нового поколения имеют наиболее благоприятное соотношение риска и эффективности. Важно сообщить больному о возможных побочных эффектах и имеющихся терапевтических возможностях.
- 4) *Комплаентность.* Практически все антидепрессанты нового поколения принимаются не чаще, чем два раза в день, а большинство — один раз в день. Благодаря

удобству применения и хорошей переносимости комплаентность при лечении современными антидепрессантами значительно выше, чем при использовании традиционных препаратов.

- 5) *Стоимость препаратов.* Хотя стоимость терапии может казаться высокой (часто от 60 до 90 долларов США в месяц — в зависимости от дозы), но тем не менее она оказывается меньше, чем расходы, которые неизбежны в отсутствие лечения или в случае низкой комплаентности больных при использовании генерических ТЦА, более дешевых, но чаще вызывающих побочные эффекты.
- 6) *Возможность и необходимость контроля концентрации препарата в крови.* Это относится только к некоторым ТЦА старшего поколения, так как у антидепрессантов нового поколения терапевтическую концентрацию препарата в плазме еще предстоит установить.
- 7) *Механизм действия.* Фармакологический эффект антидепрессанта важно учитывать при выборе не только начального препарата, но и последующего препарата, если первый оказался неэффективным.

У многих больных, особенно у имеющих сопутствующие тревожные расстройства, а также у лиц пожилого возраста, переносимость препарата можно улучшить, если начинать лечение с более низкой дозы, чем это рекомендовано в инструкции по его применению. Рекомендуемые начальные дозы антидепрессантов нового поколения приведены в табл. 4.10. Переносимость ингибиторов обратного захвата серотонина в начале лечения можно улучшить, если принимать препарат во время еды.

Для начала лечения удобно использовать так называемые «стартовые» упаковки, которые являются образцом и выдаются бесплатно. Это избавляет больных от необходимости закупать препарат, который может не подойти из-за непереносимых побочных эффектов. Если препарат оказывает лишь частичный эффект, то, в отсутствие серьезных побочных эффектов, его дозу можно довести до верхней границы терапевтического диапазона (табл. 4.10).

Как правило, при лечении в амбулаторных условиях в большинстве случаев достаточно 4–6 недель лечения, чтобы оценить эффективность препарата. Индивидуальная реакция больных на антидепрессанты варьирует в широких пределах, и, к сожалению, невозможно заранее определить, будет ли эффект быстрым или более медленным. Ученые (Quitkin et al., 1996) провели метаанализ результатов регистрационных исследований препаратов для лечения большой депрессии, чтобы определить: если больной не отреагировал на лечение в течение первой недели, то какова вероятность улучшения на 6-й неделе терапии (6 недель — стандартная длительность лечения в клинических испытаниях антидепрессантов). На рис. 4.7 показана частота улучшений на 6-й неделе терапии при отсутствии эффекта в предыдущие недели. В этой группе исследований было показано, что если улучшения не наступало на 5-й неделе, то вероятность улучшения на 6-й неделе была не выше, чем в контрольной группе, принимавшей плацебо.

Другие исследователи получили похожие результаты. В открытом исследовании эффективности флуоксетина при большой депрессии пытались определить, может ли эффект на 2-й, 4-й и 6-й неделях лечения предсказать степень улучшения после 8-й недели терапии.

Таблица 4.10. Титрование дозы у больных, чувствительных к побочным эффектам или имеющих коморбидное тревожное расстройство

Антидепрессанты нового поколения		
Название препарата: генерическое (торговое)	Схема титрования дозы	Диапазон терапевтических доз (мг/сут)
Флуоксетин (прозак, портал)	10 мг/сут 4 дня, затем 20 мг/сут	10–80
Пароксетин (паксил)	10 мг/сут 4 дня, затем 20 мг/сут, далее при необходимости уве- личение дозы на 10 мг каждые 7 дней	20–50 мг (при депрессии); 30–60 мг (при паническом рас- стройстве, социальной фобии, ОКР)
Сертралин (золофт)	25 мг/сут 4 дня, затем 50 мг/сут 5 дней	100–200
Флувоксамин (лувокс, феварин)	50 мг/сут 4 дня, затем 100 мг/сут 4 дня, далее увеличение на 50 мг каждые 4–7 дней	100–300
Венлафаксин (эффескор)	18,75 мг/сут 6 дней, затем 37,5 мг/сут 3 дня, далее при не- обходимости дозу увеличивают на 75 мг каждые 4–7 дней	75–375
Венлафаксин XR (эффескор XR)	37,5 мг/сут 7 дней, затем 75 мг/сут, далее при необхо- димости дозу увеличивают на 75 мг каждые 4–7 дней	75–375
Миртазепин (ремерон)	7,5 мг/сут 4 дня, затем 15 мг/сут 4 дня, далее 30 мг/сут	30–45
Нефазодон (серзон)	50 мг 2 раза в день 4 дня, затем 100 мг 2 раза в день 7 дней, далее 150 мг 2 раза в день	150–300 2 раза в день

Схемы успешно опробованы одним из авторов этой главы (J. E. Kelsey) при лечении многих больных.

В исследовании участвовали 143 амбулаторных пациента, у которых была диагностирована большая депрессия (согласно критериям DSM-III-R). Все они получали фиксированную дозу флуоксетина — 20 мг/сут. С помощью анализа «кривых выживания» подсчитывался процент больных, у которых снижение оценки по шкале депрессии Гамильтона на 2-й, 4-й и 6-й неделях не превышало 20%, но к концу 8-й недели составило не менее 50%. Доля больных, у которых не было улучшения на 2-й, 4-й или 6-й неделях, но отмечен эффект на 8-й неделе терапии, составила соответственно 36,4; 18,9 и 6,5%, что свидетельствовало о том, что в данной группе при увеличении длительности лечения флуоксетином вероятность последующего восстановления не повышается (Nierenberg et al., 1995). Оценка более раннего этапа лечения показала, что у 70% пациентов, отреагировавших на флуоксетин в первые 10 дней лечения, отмечено существенное улучшение (со снижением оценки по шкале депрессии Гамильтона не менее чем на 50%) к концу 4–6-й недели, но только у 39% больных, не отреагировавших на лечение в течение 10 дней, отмечено улучшение через 4–6 недель.

В открытом исследовании эффективности флуоксетина 108 больных с большой депрессией, которые не отреагировали на прием препарата в дозе 20 мг/сут в течение 3 недель, с помощью процедуры рандомизации разделили на две группы. В одной из групп дозу флуоксетина увеличили до 60 мг/сут, в другой — больные принимали прежнюю дозу. Лечение продолжали еще 5 недель. После 8 недель улучшение отмечено в обеих группах, но статистически достоверных различий между двумя группами не было выявлено (Fava et al., 1992).

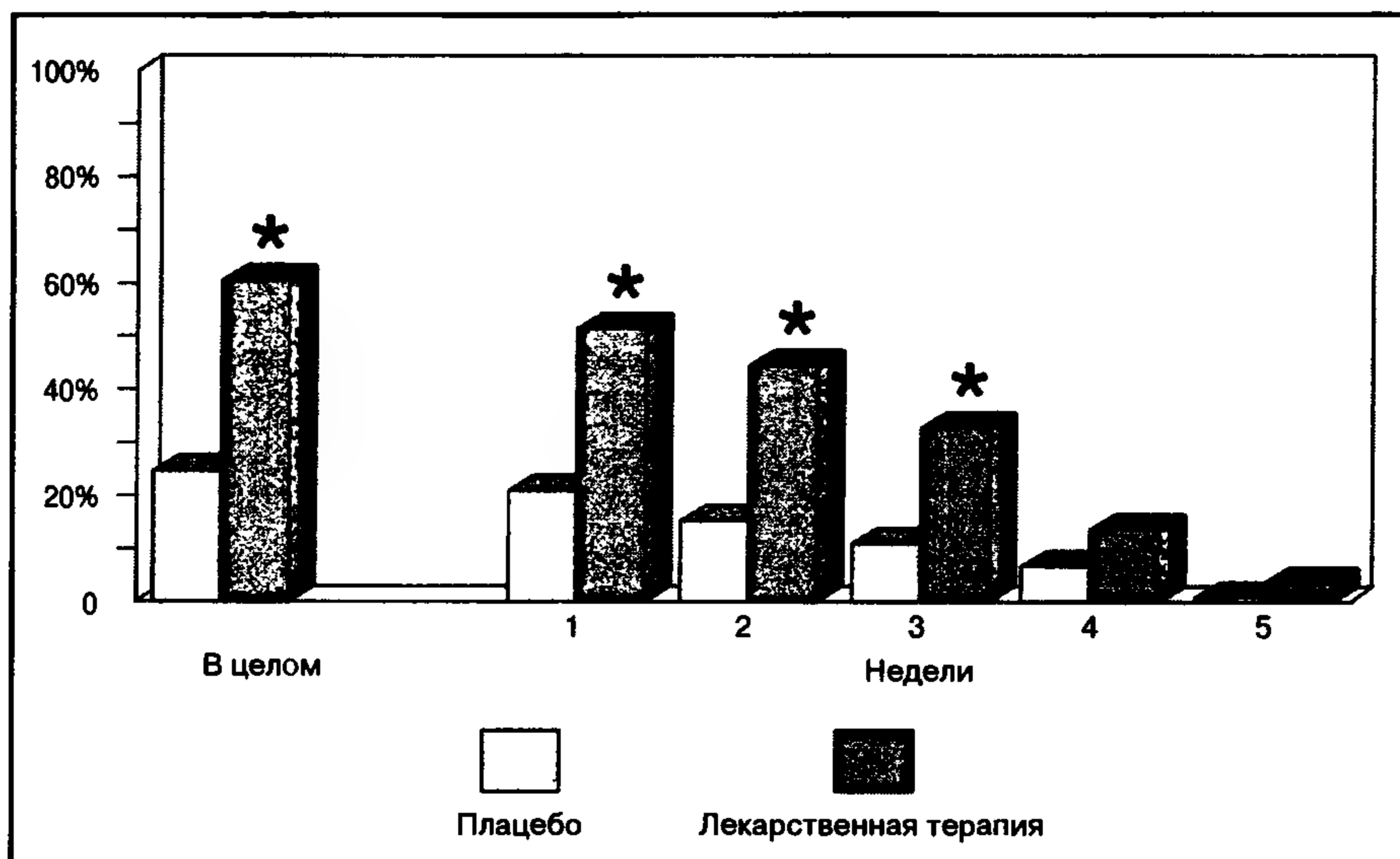


Рис. 4.7. Частота улучшений на 6-й неделе терапии при отсутствии эффекта в предыдущие недели (по Quitkin et al., 1996).

Процент больных с улучшением на 6-й неделе терапии из числа не отреагировавших в течение предшествующих недель. Например, в отсутствие эффекта на 3-й неделе вероятность улучшения на 6-й неделе терапии составила около 30%. В целом антидепрессант оказался эффективным немногим более чем у 60% больных. * $p < 0,05$ при сравнении с плацебо

Таким образом, увеличение дозы флуоксетина выше 20 мг/сут не оказывало достоверного влияния на вероятность улучшения.

В отсутствие улучшения необходимо проанализировать несколько факторов, в том числе точность диагноза. Нераспознанные коморбидные состояния (в частности — зависимость от психотропных веществ и тревожные расстройства), наличие биполярного аффективного расстройства или соматического заболевания могут быть причиной неэффективности лечения. *Американской психиатрической ассоциацией (АПА)* разработаны нижеследующие практические рекомендации.

При неэффективности антидепрессанта в течение 6–8 недель предпочтительна следующая тактика:

- I. Попробовать другой антидепрессант (не ингибитор МАО), отличающийся от предыдущего фармакологическими свойствами.
- II. Добавить к исходному антидепрессанту препарат лития или тиреоидного гормона.
- III. Добавить второй антидепрессант.

В других руководствах даны сходные рекомендации, которые также исходят из того, что отсутствие эффекта требует смены терапии. Согласно рекомендациям АПА, если лечение безуспешно, следует перейти на другой антидепрессант с иными фармакологическими свойствами или добавить к исходному второй антидепрессант. Решение об усилении проводимой терапии или замене препарата принимается в зависимости от особенностей пациента, эффективности предшествующей терапии и опыта врача. Алгоритм лечения, предусматривающий возможность назначения препаратов разных групп, изображен на рис. 4.8.

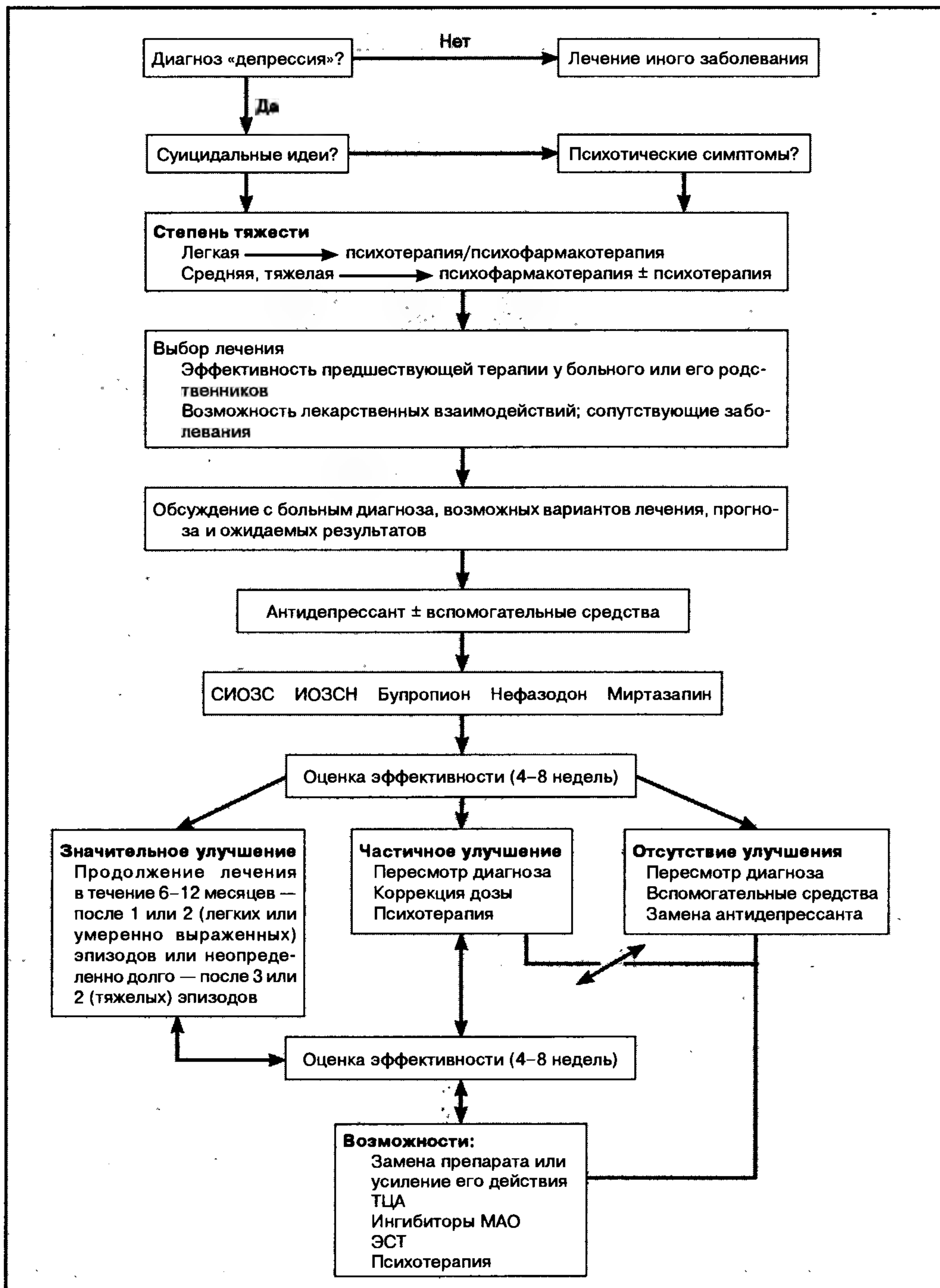


Рис. 4.8. Алгоритм лечения большого депрессивного эпизода в амбулаторных условиях
 СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; ИОЗСН — ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; ТЦА — трициклические антидепрессанты; ингибиторы МАО — ингибиторы моноаминоксидазы; ЭСТ — электросудорожная терапия

Длительность лечения

После первого эпизода большой депрессии лечение антидепрессантом, как правило, должно быть продолжено в течение 6–12 месяцев, после чего препарат медленно отменяется в течение 4–12 и более недель (в зависимости от типа препарата и используемой дозы). На стадии продолженной терапии используется та же доза, которая оказалась эффективной в начале лечения. После трех и более эпизодов большой депрессии или двух тяжелых эпизодов показана длительная поддерживающая терапия, которая также предполагает назначение эффективной дозы антидепрессанта.

В отсутствие эффекта прежде всего следует убедиться в адекватности лечения. Нужно вновь вернуться к диагнозу, обратив особое внимание на возможность коморбидных расстройств (тревожные состояния, зависимость от психотропных веществ), нераспознанного биполярного расстройства или общего (соматического или неврологического) заболевания. У пожилых больных с первым эпизодом большой депрессии необходимо особенно тщательно исключать соматическое заболевание или ятрогенные состояния (например, осложнение лекарственной терапии), которые могут быть первопричиной аффективных симптомов. Неэффективность терапии может также объясняться низкой комплаентностью больного, не следующего предписанной схеме лечения, или неправильным применением препарата (низкой дозой или слишком короткой продолжительностью лечения).

Как было рекомендовано выше, при неэффективности изначально выбранного метода лечения его либо заменяют новым методом лечения, либо усиливают, присоединяя дополнительные средства. В первом случае вместо одного антидепрессанта назначается другой, принадлежащий к тому же или к иному классу, либо проводится ЭСТ. Усиление действия изначально назначенного средства предполагает присоединение препарата с другим механизмом действия.

Смена терапии

При замене антидепрессанта нужно прежде всего решить: следует ли выбирать препарат из того же класса или семейства или нет. Замена одного ТЦА другим оказывается успешной в 10–30% случаев. При переходе с ТЦА на гетероциклический антидепрессант (чаще это высокие дозы тразодона или буспирона) улучшение достигается в 20–50% случаев. Назначение ингибиторов МАО после безуспешного лечения ТЦА вызывает улучшение у 65% больных. При замене ингибитора МАО ингибитором обратного захвата серотонина (или наоборот) необходим адекватный отмывочный период, продолжительность которого зависит от времени полуэлиминации препарата. Проведение ЭСТ у больных, резистентных к ТЦА, или замена СИОЗС на ТЦА приводят к улучшению в 50–70% случаев. Плацебо-контролируемые исследования эффективности замены одного СИОЗС другим не проводились, но в открытых исследованиях эффект был получен в 26–88% случаев.

При прекращении приема ингибитора обратного захвата серотонина возможно развитие своеобразного «серотонинового абстинентного синдрома». Он проявляется недомоганием, желудочно-кишечными расстройствами, тревогой, раздражитель-

ностью, иногда ощущением прохождения электрического тока по рукам и ногам. Этот синдром может развиваться при резком прекращении приема препарата или пропуске (по невнимательности) одной или нескольких доз. Вероятность развития синдрома обратно пропорциональна периоду полуэлиминации. Таким образом, он чаще возникает при лечении препаратами с коротким периодом полуэлиминации (например, пароксетином или венлафаксином), чем препаратами с длительным периодом полуэлиминации (например, флуоксетином). Замена одного СИОЗС другим обычно проводится в течение 3–4 дней, но при появлении признаков «серотонинового абстинентного синдрома» ее производят медленнее. При замене СИОЗС препаратом с другим механизмом действия переход всегда должен быть постепенным, так как новый препарат не предотвращает развития «серотонинового абстинентного синдрома».

Вспомогательные средства

При резистентности к лечению или неполном эффекте терапии можно усилить с помощью различных средств. Для усиления эффекта антидепрессанта к нему можно добавить препараты лития, тиреоидный гормон (T_3), буспирон, психостимуляторы, пиндолол. При недостаточном эффекте СИОЗС к нему добавляют ТЦА. Наиболее изучены два вспомогательных средства — препараты лития и T_3 .

Добавление препаратов лития к ТЦА оказывается успешным в 40–60% случаев. Улучшение может проявиться в течение 2–42 дней, но у большинства больных об эффективности терапии можно судить через 3–4 недели. В недавнем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективность добавления лития оценивалась у 62 пациентов, у которых оценка по шкале депрессии Гамильтона после 6-недельного лечения флуоксетином (20 мг/сут) или лофепрамином (70–210 мг/сут) снизилась менее чем на 50% (Katona et al., 1995). Больным был назначен препарат лития в дозе, обеспечивающей поддержание концентрации лития в плазме на уровне 0,6–1,0 мэкв/л. Через 10 недель улучшение было отмечено у 15 из 29 (52%) пациентов, принимавших препарат лития и антидепрессанты, и только у 8 из 32 (25%) больных, принимавших плацебо и антидепрессанты.

У пожилых больных литий, по-видимому, менее эффективен в качестве вспомогательной терапии, чем у молодых. Zimmer et al. (1991), оценивали эффективность препарата лития в качестве вспомогательного средства у 15 больных в возрасте от 59 до 89 лет, у которых 4-недельная терапия нортриптилином либо оказалась неэффективной ($n = 14$), либо дала лишь частичный эффект ($n = 2$). В ходе исследования восстановление эутимии отмечено у 20% больных, частичное улучшение — в 47% случаев.

Предикторами эффективности вспомогательной терапии препаратами лития являются биполярное расстройство, менее тяжелая депрессия, молодой возраст больных, быстрое улучшение после назначения лития. У больных, отреагировавших на лечение литием, вероятность повторного эпизода депрессии ниже, чем у больных, оказавшихся резистентными к литию (Nierenberg et al., 1990).

Лечение препаратом лития обычно начинают с дозы 300–600 мг/сут, затем ее корректируют таким образом, чтобы концентрация лития в плазме поддерживалась

на уровне 0,6–1,0 мэкв/л. Препараты лития с медленным высвобождением активного вещества реже вызывают побочные эффекты. До назначения препарата лития необходимо лабораторное исследование, о чем будет сказано далее при обсуждении биполярного расстройства.

Особенно хорошо возможности тиреоидных гормонов изучены при их добавлении к ТЦА. Но есть сообщения, что они способны также усиливать действие СИОЗС и ингибиторов МАО. Эффективность T_3 в качестве вспомогательной терапии доказана в открытых и двойных слепых контролируемых исследованиях. Добавление T_3 к ТЦА приносит улучшение в 50–60% случаев. Нужно подчеркнуть, что в качестве вспомогательной терапии при большой депрессии используется именно T_3 , а не T_4 , так как T_3 намного эффективнее. Прием T_4 по поводу гипотиреоза не препятствует использованию T_3 для лечения депрессии. В исследовании (Cooke et al., 1992) у пяти из семи пациентов с депрессией, не реагировавших в течение 5 недель на лечение антидепрессантами, после добавления T_3 в дозе 15–50 мкг/сут оценка по шкале депрессии Гамильтона снизилась более чем на 50%. Вспомогательная терапия T_3 , как правило, хорошо переносится. Лечение T_3 обычно начинают с дозы 12,5–25 мкг/сут, при выраженной тревоге начальная доза должна быть ниже. Терапевтическая доза колеблется от 25 до 50 мкг/сут. На фоне лечения необходимо контролировать функцию щитовидной железы, доза T_3 должна быть подобрана таким образом, чтобы не подавлялась секреция *тиреотропного гормона (ТТГ)*.

В качестве вспомогательной терапии у резистентных к лечению больных применяют также ряд других препаратов. Большинство из них испытывалось только в небольших открытых исследованиях.

Буспирон — парциальный агонист 5-НТ_{1A}-рецепторов — применяется при генерализованном тревожном расстройстве. В исследовании (Joffe, Schuller, 1993) буспирон использовался в качестве вспомогательного средства у 25 пациентов с большой депрессией, не отреагировавших на 5-недельную терапию СИОЗС (флувоксамином или флуоксетином), а также на два или более предыдущих курса лечения антидепрессантами. Добавление в схему лечения буспирона в дозе 20–50 мг/сут привело к полному или частичному восстановлению (по шкале общего клинического впечатления) соответственно у 32% и 36% больных.

Пиндолол — антагонист бета-адренорецепторов, использующийся для лечения артериальной гипертензии. Кроме того, он эффективно блокирует 5-НТ_{1A}-рецепторы. Исследователи (Artigas et al., 1994) назначали пиндолол по 2,5 мг три раза в день восьми пациентам, не отреагировавшим на лечение антидепрессантами в течение 6 недель. У пяти из восьми больных в течение 1 недели отмечалось быстрое улучшение с падением оценки по шкале депрессии Гамильтона ниже 7 баллов. Но следует учитывать, что препараты различных фирм могут иметь разную активность, так как отличаются по соотношению рацематов в смеси.

Из других препаратов, использующихся в качестве вспомогательных средств, следует отметить психостимуляторы (такие как метилфенидат, амфетамины, декседрин), которые применяются в сочетании с СИОЗС, ТЦА и ингибиторами МАО. Однако при добавлении психостимулятора к ингибитору МАО следует соблюдать осторожность ввиду опасности повышения артериального давления. При добавлении ТЦА к СИОЗС нужно учесть возможность взаимодействия между ТЦА, с одной стороны, и пароксетином, сертралином или флуоксетином, с другой стороны. При такой комбинации возможно значительное повышение концентрации ТЦА в крови. Имеются данные и об использовании бупропиона для усиления действия СИОЗС. При *биполярном аффективном расстройстве II типа (БПАР II)* во время эпизода большой депрессии эффективно добавление нормотимических средств.

Лечение дистимии

Дистимия — хроническое аффективное расстройство, выявляющееся у 3–6% населения США. Больные дистимией составляют около трети всех пациентов психиатрических клиник. У больных дистимией часто выявляются коморбидные состояния: тревожные расстройства, зависимость от психотропных веществ, большая депрессия. Хотя проведено лишь небольшое число исследований, оценивавших эффективность фармакотерапии при дистимии, они показали, что препараты, используемые при большой депрессии, по-видимому, эффективны и в лечении дистимии. Но улучшение при дистимии может наступать медленнее, чем при большой депрессии. Ученые (Vanelle et al., 1997) провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности флуоксетина при дистимии. После 3 месяцев лечения улучшение было отмечено у 58% (42 из 72) больных, принимавших флуоксетин (20 мг/сут) и только у 36% (14 из 39) больных, принимавших плацебо. Среди больных, первоначально не отреагировавших на лечение, примерно у половины в течение следующих 3 месяцев после увеличения дозы флуоксетина до 40 мг/сут отмечено улучшение. Эффективность сертралина и имипрамина при дистимии была подтверждена в крупном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в которое были включены 416 больных с рано начавшейся первичной дистимией без сопутствующей большой депрессии (Thase et al., 1996). Значительное и выраженное улучшение (с оценкой по шкале общего клинического впечатления 1 или 2 балла) было отмечено у 64% больных, принимавших имипрамин, у 59% больных, принимавших сертралин и у 44% больных, принимавших плацебо. При приеме СИОЗС отмечено меньше побочных эффектов, чем при использовании ТЦА.

Фармакокинетика и лекарственное взаимодействие

Антидепрессанты нового поколения существенно различаются по длительности периода полуэлиминации (он варьирует от нескольких часов до нескольких дней) и степени связывания с белками плазмы. Фармакокинетические характеристики многих антидепрессантов нового поколения приведены в табл. 4.11. От этих характеристик зависит доза и частота приема, а также вероятность развития «серотонинового синдрома отмены» и некоторых лекарственных взаимодействий.

Возможность лекарственного взаимодействия между антидепрессантами нового поколения и другими препаратами привлекает к себе все возрастающее внимание. Тем не менее по-прежнему недостаточно информации о клинической значимости и частоте взаимодействия этих средств. При применении антидепрессантов особенно часто встречаются два типа лекарственного взаимодействия — вытеснение других препаратов из соединений с белками плазмы и ингибирование цитохрома Р450. Индукция ферментов цитохрома Р450 под действием антидепрессантов наблюдается реже. В плазме лекарственные препараты неспецифически связываются преимущественно с альбумином или кислыми α_1 -гликопротеидами. Когда вещество вытесняется из связи с белками, концентрация активного препарата повышается, что может привести к усилению эффекта при той же дозе. Еще больше данных о лекарственных взаимодействиях в результате ингибирования ферментов цитохрома Р450.

Таблица 4.11. Фармакокинетические характеристики антидепрессантов нового поколения

Препарат	$T_{1/2}$ первичного препарата	$T_{1/2}$ активного метаболита	Связывание с белками плазмы (%)
Флувоксамин	16 ч		80
Флуоксетин	4–6 дней	4–16 дней	95
Миртазапин	20–40 ч		85
Нефазодон	2–4 ч	>4 ч	>95
Пароксетин	21 ч		95
Сертралин	26 ч		95
Венлафаксин	5 ч	10 ч	27

Приведены данные о периоде полуэлиминации первичных препаратов и их активных метаболитов (если они имеют тот же механизм действия и приближаются к «родительским» соединениям по активности). Степень связывания с белками плазмы дана по результатам исследований *in vitro*.

О наличии лекарственного взаимодействия следует подумать, когда лечебный или побочные эффекты проявляются при более низкой дозе, чем обычно. Некоторые лекарственные взаимодействия не проявляются клинически и остаются незамеченными до тех пор, пока не приведут к серьезным осложнениям. В конечном итоге, фармакокинетические взаимодействия приводят к фармакодинамическим результатам.

Данные о возможных лекарственных взаимодействиях (по результатам исследований *in vivo* и *in vitro*) суммированы в табл. 4.12. Субстраты различных изоферментов цитохрома P450 представлены в табл. 4.13. ТЦА, относящиеся к третичным аминам, имеют несколько путей метаболизма. В литературе описан ряд клинически важных лекарственных взаимодействий, например, флувоксамина и теофиллина (через изофермент 1A2), клозапина и СИОЗС, в том числе с флувоксамином (1A2), сертралином (2D6), флуоксетином (2D6), пароксетином (2D6). Пароксетин, флуоксетин и сертралин тормозят метаболизм ТЦА путем ингибирования изофермента 2D6.

Клиническая значимость ингибирования цитохрома P450 зависит от ряда факторов. Факторами риска лекарственных взаимодействий являются прием большого количества различных препаратов, нарушение функции почек и печени, возраст. К факторам риска относятся также прием активных ингибиторов цитохрома P450, таких как квинидин и кетоконазол. Осведомленность о возможных взаимодействиях препаратов и их тщательное отслеживание — оптимальная тактика для повышения результативности лечения и снижения вероятности побочных эффектов.

Алгоритмы лечения

Существует несколько подходов к лечению больного депрессией. При этом должны учитываться следующие факторы: наличие или отсутствие эпизодов большой депрессии в анамнезе, тяжесть настоящего эпизода, степень поддержки больного со стороны семьи и близких, коморбидные психические или соматические расстройства,

Таблица 4.12. Способность антидепрессантов ингибировать изоферменты цитохрома Р450

Степень ингибирующего действия	Изофермент			
	CYP1A2	CYP2C	CYP2D6	CYP3A
Высокая	Флувоксамин	Флуоксетин Флувоксамин	Флуоксетин Пароксетин	Флувоксамин Нефазодон ТЦА
Умеренная	Третичные ТЦА Флуоксетин	Сертралин	Вторичные ТЦА Сертралин	Флуоксетин Сертралин
Низкая/минимальная	Бупропион	Пароксетин	Бупропион	Миртазапин
	Венлафаксин	Венлафаксин	Флувоксамин	Пароксетин
	Миртазапин		Миртазапин	Венлафаксин
	Нефазодон		Нефазодон	
	Пароксетин Сертралин		Венлафаксин	

Выделены три степени ингибирования: высокая, умеренная, низкая/минимальная. Внутри каждой категории препараты перечислены в алфавитном порядке. Данные получены в результате исследований *in vitro* и *in vivo*.

наличие суицидальных намерений. Общие принципы амбулаторного лечения больных депрессией показаны на рис. 4.8. Заинтересованного читателя можно адресовать и к другим опубликованным алгоритмам лечения большой депрессии (American Psychiatric Association, 1993; Nelson et al., 1995).

БИПОЛЯРНОЕ АФФЕКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

Биполярное аффективное расстройство (БПАР) — расстройство настроения, при котором могут возникать эпизоды депрессии и мании или гипомании. Ранее это заболевание обозначали термином «маниакальная депрессия» (или маниакально-депрессивный психоз), отражавшим ее феноменологию. От большой депрессии, называемой также униполярной депрессией, биполярное расстройство отличается наличием эпизодов неадекватно повышенного настроения. Очередность появления депрессивной и маниакальной фаз не имеет четкой закономерности. Если циклическая природа заболевания не распознается, то диагноз оказывается неправильным, а лечение серьезно затрудняется. Правильный выбор лечения зависит также от того, быстро или медленно происходят циклические изменения настроения, присутствуют ли эпизоды смешанной и дисфорической мании.

Дифференциальный диагноз

Симптомы, свойственные биполярному расстройству, могут наблюдаться при многих других заболеваниях. Без исключения этих состояний невозможны правильный диагноз и адекватная терапия. Биполярное расстройство следует дифференцировать с аффективными нарушениями, вызванными соматическими или неврологическими

Таблица 4.13. Список широко применяемых препаратов, являющихся субстратами изоферментов 1A2, 2C, 2D6 или 3A цитохрома P450

1A2	3A
<i>Антидепрессанты:</i> третичные ТЦА, флувоксамин	<i>Бензодиазепины:</i> алпразолам, клоназепам, мидазолам, триазолам, диазепам
<i>Нейролептики:</i> клозапин, галоперидол, оланзапин, тиоксантены, фенотиазины <i>Другие:</i> кофеин, теофиллин, такрин, верапамил, ацетоминофен	<i>Антигистаминные:</i> астемизол, терфенадин, лоратидин
2C	<i>Антагонисты кальция:</i> дилтиазем, фелодипин, нифедипин, верапамил
<i>Антидепрессанты:</i> амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, моклобемид, циталопрам <i>Другие:</i> гексобарбитал, диазепам, фенитоин, толбутамид	<i>Антидепрессанты:</i> третичные ТЦА, нефазодон, сертралин, венлафаксин
2D6	<i>Антиаритмики:</i> амиодарон, дизопирамид, лидокаин, хинидин
<i>Антидепрессанты:</i> амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, кломипрамин, нортриптилин, тразодон, сертралин, флуоксетин, пароксетин, венлафаксин	<i>Ингибиторы протеаз:</i> ритонавир, индинавир, саквинавир
<i>Нейролептики:</i> хлорпромазин, клозапин, перфеназин, галоперидол, рисперидон, тиоридазин, оланзапин	<i>Другие:</i> клозапин, карбамазепин, цизаприд, дексаметазон, циклоспорин, кокаин, тамоксифен, эстрадиол, антибиотики-макролиды
<i>Антиаритмики:</i> энканнид, флекаинид, пропафенон, мексилетин	
<i>Бета-блокаторы:</i> лабеталол, метопролол, пропранолол, тимолол	
<i>Опиоиды:</i> кодеин, гидрокодон, оксикодон	
<i>Ингибиторы протеаз:</i> ритонавир	
<i>Другие:</i> декстрометорфан, амфетамин, дифенгидрамин, лоратидин	

Некоторые препараты, такие как третичные ТЦА или клозапин, метаболизируются по нескольким путям.

заболеваниями, злоупотреблением психотропными веществами, большой депрессией, дистимией и циклотимией, психотическими расстройствами. Кроме того, обсессивно-компульсивное расстройство с многочисленными компульсиями может имитировать патологически целеустремленные действия при БПАР. Аффективная лабильность у больных с пограничным расстройством личности также может напоминать некоторые черты БПАР. У молодых больных депрессия может быть первым аффективным эпизодом, который в последующем разовьется в БПАР. Согласно DSM-IV, при диагностике мании учитываются длительность и характер симптомов, степень их влияния на повседневную жизнь больного, присутствие других причин, способных объяснить данное состояние (общие заболевания, злоупотребление психотропными веществами, воздействие лекарственных средств). Диагностические критерии эпизода мании приведены в табл. 4.14.

БПАР отличается от униполярного аффективного расстройства наличием различных фаз: мании, гипомании и депрессии. Клиническая картина эпизода мании (Goodwin, Jamison, 1990) включает следующее: повышенное настроение, речевое воз-

Таблица 4.14. Диагностические критерии маниакального эпизода

<p>Четко очерченный период, характеризующийся чрезмерно или неизменно приподнятым настроением, экспансивностью или раздраженностью, которые сохраняются не менее 1 недели (или требуют госпитализации, независимо от длительности)</p> <p>В период нарушения настроения стойко присутствуют не менее трех (если изменения настроения ограничиваются только раздраженностью — то не менее четырех) из перечисленных ниже симптомов, причем их выраженность достигает значительной степени:</p>	<p>Усиление целенаправленной активности (социальной, на работе или в школе, сексуальной) либо психомоторное возбуждение</p> <p>Чрезмерное увлечение видами деятельности, приносящими удовольствие, несмотря на высокую вероятность неприятных последствий (например, участие в кутежах, неразборчивые сексуальные связи или нерациональные финансовые вложения)</p> <p>Симптомы не удовлетворяют критериям смешанного эпизода</p> <p>Аффективное расстройство столь выражено, что существенно нарушает профессиональную деятельность больного, либо привычную для него социальную активность, либо его взаимоотношения с другими людьми, либо требует госпитализации из-за опасности его действий для себя или окружающих, либо выявляются психотические симптомы</p> <p>Имеющиеся симптомы не вызваны прямым физиологическим действием экзогенных веществ (в том числе веществ, вызывающих зависимость, или лекарственных средств) либо общими заболеваниями (например, тиреотоксикозом)</p>
<p>Завышенная самооценка, преувеличенное ощущение собственной значимости</p> <p>Сниженная потребность в сне (для ощущения полноценного отдыха достаточно 3 часов сна)</p> <p>Необычная разговорчивость или постоянная потребность говорить</p> <p>Скачка идей или субъективное ощущение переполнения мыслями</p> <p>Отвлекаемость (внимание легко переключается на несущественные или случайные внешние стимулы)</p>	

Источник: American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

буждение, ускоренное мышление, повышенную физическую и психическую активность, прилив энергии (со снижением потребности во сне), раздражительность, особую яркость ощущений, паранойяльные идеи, гиперсексуальность, импульсивность.

Согласно DSM-IV, биполярное расстройство дополнительно классифицируется по клиническим характеристикам. Так, в соответствие с DSM-IV, выделяются биполярное расстройство I типа с единичным (недавним или текущим) маниакальным (гипоманиакальным, смешанным, депрессивным или неуточненным) эпизодом; биполярное расстройство II типа с текущим или недавним гипоманиакальным или депрессивным эпизодом; циклотимия. Кроме того, согласно DSM-IV, следует уточнить два аспекта, связанные с течением расстройства, а именно: отмечается ли полное восстановление между эпизодами или нет, а также имеются ли сезонные закономерности в развитии депрессивных эпизодов или быстрой смене фаз.

Выраженность мании может широко варьировать.

Carlson и Goodwin (1973) выделили следующие стадии (степени тяжести) мании.

Стадия I. Повышенная психомоторная активность, аффективная лабильность, несдержанность, преувеличенное ощущение собственной значимости, чрезмерная уверенность в себе, сексуальная озабоченность; критика сохранена.

Стадия II. Речевое и психомоторное возбуждение, выраженные депрессивные или дисфорические проявления, открытая враждебность, скачка идей, параноидный бред или бред величия.

Стадия III. Отчаяние, приступы паники, ощущение безнадежности, буйные неадекватные действия, разорванность и бессвязность мышления, галлюцинации.

Согласно другой терминологии, выделяют такие варианты, что стадии I соответствует гипомания, стадии II — мания, стадии III — делириозная мания. Дифференциальная диагностика стадии III биполярного расстройства и шизофрении часто бывает затруднена, если нет дополнительного источника информации о больном.

Смешанная, или дисфорическая форма мании. Смешанная, или дисфорическая форма мании встречается относительно часто, но хуже изучена, чем другие формы биполярного расстройства. Смешанная мания выявляется у 40–50% госпитализированных больных с биполярным расстройством. Согласно DSM-IV, смешанная мания характеризуется аффективной лабильностью и сочетанием маниакальных и депрессивных симптомов, которые отмечаются почти ежедневно на протяжении не менее 1 недели. Смешанный эпизод бывает тесно связан по времени с депрессивным эпизодом. Поскольку прогноз при смешанной мании менее благоприятен, чем при «чистой» мании, ее распознавание имеет важное значение для определения терапии — в лечении этого варианта биполярного расстройства антиконвульсанты более эффективны, чем литий.

Биполярное расстройство с короткими циклами. Каждый приступ мании, депрессии или гипомании рассматривается как отдельный эпизод. Короткие (быстрые) циклы наблюдаются у 1–20% больных с биполярным расстройством, причем в 20% случаев такое течение имеет место с самого начала заболевания, а в 80% случаев развивается позднее. Короткие циклы чаще отмечаются у женщин, причем в большинстве случаев они начинаются с депрессивного эпизода. У некоторых больных короткие циклы чередуются с длинными. Как в случае смешанной мании, распознавание этой формы имеет важное значение для выбора лечения.

Биполярное расстройство II типа. Биполярное расстройство II типа проявляется эпизодами гипомании и депрессии. Диагностика нередко осложняется из-за наложения личностных черт, а также тем обстоятельством, что больной во время гипоманиакального эпизода ощущает бодрость, энергичность и оптимизм и обращается за медицинской помощью лишь тогда, когда это состояние сменяется депрессией. Кроме того, когда эти больные в депрессивную фазу обращаются к врачу, то часто не могут точно описать свое состояние во время предшествующего гипоманиакального эпизода.

Различие между манией и гипоманией заключается лишь в степени психических нарушений. Гипоманиакальные нарушения бывают столь минимальными, что часто не расцениваются больным как патология. В связи с этим важно получить сведения о больном из дополнительного источника информации. Тем не менее многие паци-

енты отмечают во время гипоманиакальных эпизодов изменения критики, которые могли иметь серьезные последствия. Средний возраст начала БПАР II типа составляет примерно 32 года. Таким образом, оно занимает промежуточное положение между БПАР I типа и униполярной депрессией. Количество эпизодов аффективных нарушений при БПАР II типа больше, чем при униполярной депрессии, а длительность цикла (то есть время от начала одного до начала следующего эпизода) при БПАР II типа больше, чем при БПАР I типа.

Если пациент находится в депрессивной фазе, то в пользу БПАР II типа свидетельствуют: ранний возраст начала заболевания, наличие биполярного расстройства у ближайших родственников, эффективность препаратов лития при предшествующих эпизодах, высокая частота эпизодов, медикаментозная индукция гипомании (Weiss et al., 1994). Диагностические критерии гипомании (согласно DSM-IV) представлены в табл. 4.15.

Таблица 4.15. Диагностические критерии гипоманиакального эпизода

<p>Четко очерченный период, характеризующийся неизменно приподнятым настроением, экспансивностью или раздраженностью, которые явно отличаются от обычного для больного нормального (не депрессивного) настроения и сохраняются не менее 4 дней</p>	<p>Усиление целенаправленной активности (социальной, на работе или в школе, сексуальной) либо психомоторное возбуждение</p>
<p>В период нарушения настроения стойко присутствуют не менее трех (если изменения настроения ограничиваются только раздраженностью — то не менее четырех) из перечисленных ниже симптомов, причем их выраженность достигает значительной степени:</p>	<p>Чрезмерное увлечение видами деятельности, приносящими удовольствие, несмотря на высокую вероятность неприятных последствий (например, участие в кутежах, неразборчивые сексуальные связи или нерациональные финансовые вложения)</p>
<p>Завышенная самооценка, преувеличенное ощущение собственной значимости</p>	<p>Эпизод сопровождается явным изменением жизнедеятельности больного, не свойственным для него в отсутствие симптоматики</p>
<p>Сниженная потребность в сне (для ощущения полноценного отдыха достаточно 3 часов сна)</p>	<p>Расстройство настроения и изменение жизнедеятельности больного заметны окружающим</p>
<p>Необычная разговорчивость или постоянная потребность говорить</p>	<p>Расстройство не настолько тяжело, чтобы существенно нарушить профессиональную деятельность больного, его социальную активность, не требует госпитализации и сопровождается психотическими симптомами.</p>
<p>Скачка идей или субъективное ощущение переполнения мыслями</p>	<p>Имеющиеся симптомы не вызваны прямым физиологическим действием экзогенных веществ (в том числе, веществ, вызывающих зависимость, или лекарственных средств) либо общими заболеваниями (например, тиреотоксикозом)</p>
<p>Отвлекаемость (внимание легко переключается на несущественные или случайные внешние стимулы)</p>	

Источник: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

Циклотимия. Циклотимия — это биполярное расстройство, при котором колебания настроения и психические нарушения выражены значительно меньше, чем при БПАР I типа. Тем не менее циклотимия, как и дистимическое расстройство, может быть причиной выраженных психических нарушений и нетрудоспособности. Диагностические критерии циклотимии (согласно DSM-IV) представлены в табл. 4.16.

Таблица 4.16. Диагностические критерии циклотимии

Наличие периодов гипоманиакальной симптоматики и периодов депрессивной симптоматики (не удовлетворяющих критериям большого депрессивного эпизода), которые многократно повторяются на протяжении не менее 2 лет.

Примечание: у детей и подростков длительность симптомов должна быть не менее 1 года.

За 2 года (у детей и подростков за 1 год) выше-названные симптомы отсутствовали не более 2 месяцев кряду.

В течение первых 2 лет от начала заболевания не было больших депрессивных, маниакальных или смешанных эпизодов. **Примечание:** после первых 2 лет (у детей и подростков — после 1 года) заболевания допускается возникновение маниакальных или смешанных эпизодов (в этом случае одновременно диагностируются биполярное расстройство I типа и циклотимия) или больших депрессивных эпизодов (в этом случае одновременно диагностируются биполярное расстройство II типа и циклотимия).

Симптомы, указанные в первом критерии, нельзя лучше объяснить шизоаффективным расстройством, они не возникают на фоне шизофрении, шизофреноподобного расстройства, бредового расстройства или неуточненного психотического расстройства

Имеющиеся симптомы не вызваны прямым физиологическим действием экзогенных веществ (в том числе веществ, вызывающих зависимость, или лекарственных средств) либо общими заболеваниями (например, тиреотоксикозом)

Симптомы вызывают клинически выраженный дискомфорт или нарушают жизнедеятельность больного в социальной, профессиональной или иных важных сферах

Источник: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

Коморбидные расстройства и другие факторы, влияющие на лечение

На течение заболевания, комплаентность больного и выбор препаратов существенное влияние оказывают коморбидные заболевания и целый ряд других факторов.

Злоупотребление психоактивными веществами

По данным эпидемиологических исследований, у больных с биполярным расстройством чаще, чем при других основных психических заболеваниях, отмечается коморбидная зависимость от психоактивных веществ или злоупотребление ими. Риск развития зависимости от психоактивных веществ и злоупотребления ими при различных аффективных расстройствах приведен в таблице 4.17 (Regier et al., 1988). Биполярное расстройство выявляется у 2–4% больных алкоголизмом, проходящих лечение по специальной программе, а также у 4–30% больных, находящихся на лечении по поводу кокаиновой зависимости. Как правило, биполярное расстройство и циклотимия чаще встречаются среди лиц, злоупотребляющих психостимуляторами, чем среди лиц, зависимых от опиоидов и седативных или снотворных препаратов. С другой стороны, у 21–58% госпитализированных больных с биполярным расстройством выявляется злоупотребление психоактивными веществами (Brady, Lydiard, 1992). При сочетании биполярного расстройства и злоупотребления психоактивными веществами отмеча-

Таблица 4.17. Скорректированные коэффициенты риска развития злоупотребления психоактивными веществами или зависимости от них при различных аффективных расстройствах* (по Regier et al., 1990)

	БПАР I	БПАР II	Двустимия	Униполярная депрессия
Злоупотребление любыми психоактивными веществами или зависимость от них	7,9	4,7	2,4	1,9
Алкогольная зависимость	5,5	3,1	2,3	1,6
Злоупотребление алкоголем	3,0	3,9	0,8	0,9
Зависимость от психотропных веществ	11,1	3,7	3,6	3,7
Злоупотребление психотропными веществами	5,9	3,9	3,3	3,6

*Коэффициент показывает, во сколько раз повышен риск развития указанных состояний при данном заболевании по отношению к среднему по популяции.

ются более низкая комплаентность, более длительные госпитализации; нередки и диагностические затруднения, поскольку злоупотребление психостимуляторами способно имитировать гипоманию или манию, а их отмена — многие проявления депрессии.

Другие расстройства

Эпидемиологическое исследование показало, что у 8–13% больных с биполярным расстройством выявляется обсессивно-компульсивное расстройство, у 7–16% — паническое расстройство, у 2–15% — булимия (Strakowski et al., 1994).

Лечение всех этих трех состояний антидепрессантами у больных с биполярным расстройством затруднено. При наличии у больного с биполярным расстройством коморбидного панического расстройства применение бензодиазепинов ограничено высоким риском развития зависимости от психотропных средств. У больных с биполярным расстройством чаще, чем в среднем по популяции, встречается мигрень. С другой стороны, в одном из исследований отмечено, что среди больных мигренью биполярное расстройство встречается в 2,9 раза чаще, чем в популяции (Merikangas et al., 1990). Особый интерес в связи с этим вызывает тот факт, что вальпроевая кислота оказалась эффективной при обоих состояниях.

Вторичная мания

Вторичная мания — состояние, вызываемое соматическим или неврологическим заболеванием, воздействием лекарственных средств, злоупотреблением психоактивными веществами. Вторичная мания обычно начинается в более позднем возрасте при неотягощенном семейном анамнезе. Одной из причин вторичной мании может быть черепно-мозговая травма (Strakowski et al., 1994), причем чаще она возникает при повреждении правых подкорковых структур (таламус, «хвостатое» ядро) или тех зон коры, которые тесно связаны с лимбической системой (базальные отделы височной коры, орбитофронтальная кора).

Случаи вторичной мании описаны при рассеянном склерозе, гемодиализе, коррекции гипокальциемии, гипоксии, клещевом боррелиозе (болезни Лайма), полициитемии, цереброваскулярных заболеваниях, нейросаркоидозе, опухолях, СПИДе, нейросифилисе, а также в связи с приемом кортикостероидов, амфетаминов, баклофена, бромидов, бромокриптина, каптоприла, циметидина, кокаина, циклоспорина, дисульфирама, галлоциногенов, гидралазина, изониазида, леводопы, метилфенидата, метризамида, опиоидов, прокарбазина, проциклидина, йохимбина. В пользу вторичного характера мании могут свидетельствовать: позднее начало, отсутствие психических заболеваний в семейном анамнезе, физиологические изменения, связанные с соматической или неврологической патологией, недавнее назначение нового препарата.

Фармакотерапия биполярного аффективного расстройства. Лечение БПАР проводится в основном нормотимическими средствами («стабилизаторами аффекта»), такими как препараты лития, карбамазепин или вальпроевая кислота. Но иногда прибегают и к сравнительно новым препаратам: оланзапину, рисперидону, ламотриджину, габапентину, антагонистам кальция. В лечении выделяют несколько периодов: период «острой» стабилизации, предусматривающий купирование маниакального эпизода, иногда с помощью нескольких препаратов; период стабилизации и период длительной профилактической терапии с целью предупреждения новых эпизодов.

Препараты лития

Литий применяется в медицине уже длительное время, с разным успехом его пробовали использовать при самых различных заболеваниях. В начале 1900-х годов литий часто включали в состав популярных патентованных средств, помогающих «от всех болезней». Препараты, содержащие литий, рекомендовались для лечения различных состояний: от обычного недомогания до всевозможных «дисфункций нервной системы». Литий также применялся для лечения подагры, а в 1940-х годах даже использовался в качестве заменителя соли. В 1949 году Cade успешно применил литий для лечения состояния, которое он назвал «психотическим возбуждением». Это открытие могло бы совершить переворот в терапии биполярного расстройства, которое в то время фактически ничем не лечили. Однако это произошло только в 1970 г., когда FDA разрешила использовать препараты лития для лечения острой мании. Многочисленные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования показали, что при острой мании препараты лития в среднем эффективны у 70–80% больных. Однако в последних исследованиях эффективность лития оказалась ниже, что можно объяснить более высокой долей больных, резистентных к терапии или имеющих смешанную манию, при которой монотерапия литием не столь успешна. Тем не менее литий остается наиболее изученным препаратом из группы нормотимических средств.

Литий применяется при БПАР и в качестве профилактического средства. Как показали плацебо-контролируемые исследования, на фоне длительной терапии препаратами лития примерно у 70% больных снизилось число и интенсивность аффективных эпизодов. Примерно у 50% больных, резко прекративших профилактический

прием лития, в течение 5 месяцев развивается рецидив (Suppes et al., 1991). При более постепенной отмене лития частота рецидивов уменьшается с 94% (за 5-летний период) до 53% (Faedda et al., 1993).

Некоторые индивидуальные особенности больных позволяют прогнозировать эффект лития. Например, при классической («чистой») мании эффективность лития существенно выше, чем при смешанной или дисфорической мании. С другой стороны, литий менее эффективен при наличии коротких (быстрых) циклов. Препараты лития вызывают улучшение у 60% больных с БПАР, не имеющих коротких циклов, и только у 18–25% больных с подобными циклами (Dunner, Fieve, 1974; Okuma, 1993) (рис. 4.9). Сопутствующее злоупотребление психотропными веществами предвещает низкую эффективность лития, однако если препараты оказались безуспешными в прошлом, это не означает, что новая попытка их применения будет неэффективной (Bowden et al., 1994).

Хотя у лития один из самых низких терапевтических индексов среди других психотропных препаратов, он успешно используется многими больными с БПАР. Терапевтическая концентрация лития в плазме обычно составляет 0,6–1,2 мэкв/л, хотя у более молодых больных иногда требуется более высокая концентрация, а у пожилых пациентов — более низкая. К самым частым побочным эффектам лития относятся жажда, полиурия, снижение памяти, тремор, увеличение массы тела, сонливость, утомляемость, диарея (Goodwin, Jamison, 1990). Причиной прекращения приема препарата чаще бывают следующие побочные эффекты (в порядке убывания частоты): снижение памяти, увеличение массы тела, тремор и нарушение координации, полиурия, сонливость и утомляемость. Тремор, вызванный литием, может усиливаться кофеином, на что следует обращать внимание пациента. Обычно тремор хорошо снимается бета-адреноблокаторами. Литий способен вызывать побочные эф-

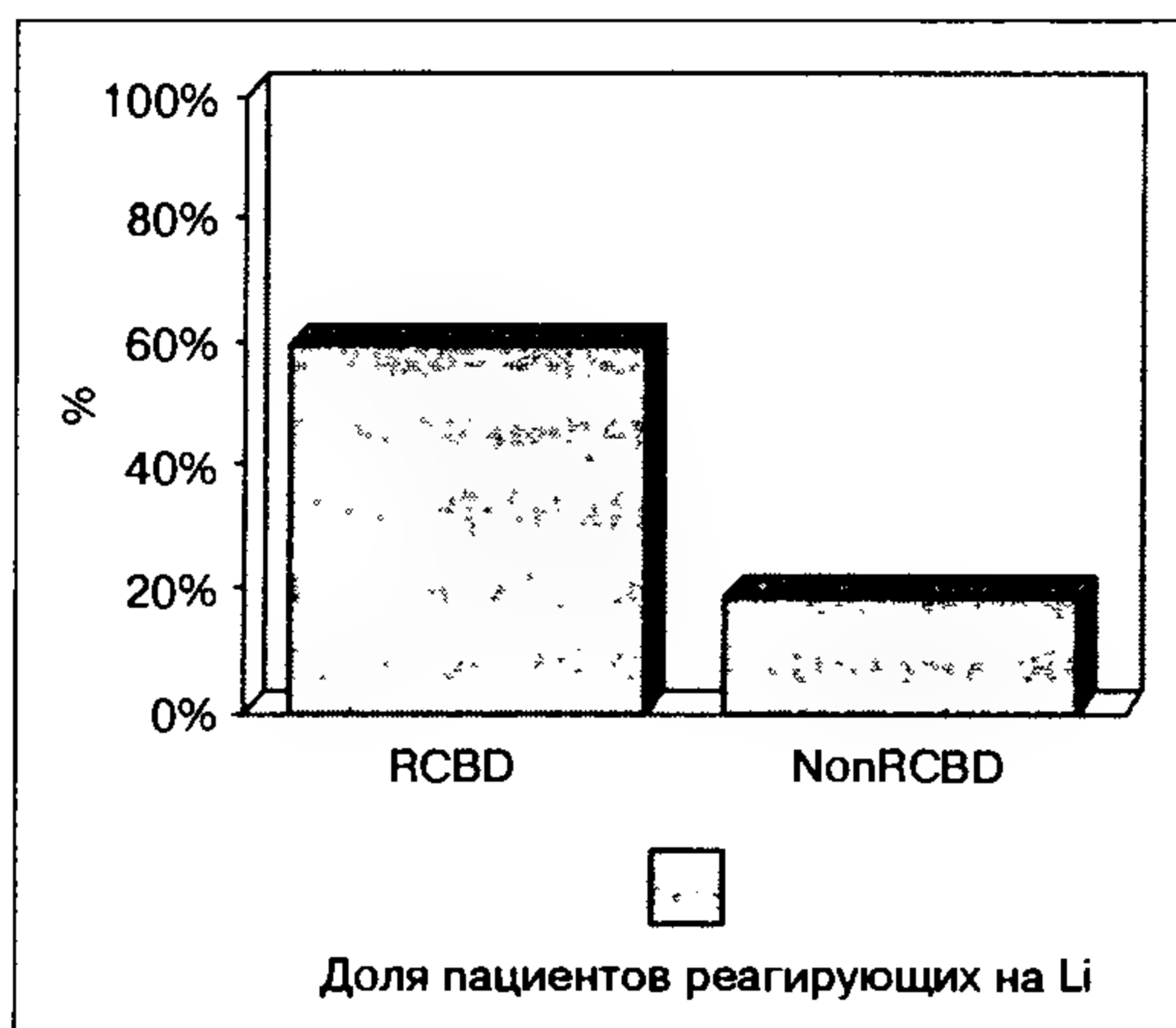


Рисунок 4.9. Различная частота ответа на лечение литием среди пациентов с БПАР (по Dunner and Fieve, 1974):

RCBD — больные с быстрой сменой циклов;
NonRCBD — больные с медленной сменой циклов

фекты со стороны желудочно-кишечного тракта (например, тошноту или неоформленный стул), а также провоцировать обострение псориаза или угрей. Кроме того, нередко литий вызывает доброкачественный гранулоцитоз. На фоне лечения литием может нарушаться функция щитовидной железы, при этом в 5% случаев развивается клинически явный гипотиреоз, а в 30% случаев выявляется повышенный уровень ТТГ (Jefferson, 1990). У 15–30% больных отмечается повышенный титр антитиреоидных аутоантител (Deniker et al., 1978; Lazarus, 1986). На фоне приема лития может развиваться и гиперпаратиреоз, но гораздо реже, чем гипотиреоз (Nordenstrom et al., 1992).

Литий уменьшает реабсорбцию воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках, что приводит к нарушению

концентрирующей функции почек и развитию полиурии. Это, в свою очередь, вызывает полидипсию и (если больные пьют сахаросодержащие газированные напитки или соки) увеличение массы тела. Однако нет убедительных данных, что литий в терапевтических дозах вызывает необратимую дисфункцию почек.

Влияние лития на сердце приводит к уплощению и инверсии зубца Т, брадикардии, удлинению периода реполяризации синусового узла. Поскольку в настоящее время существуют другие нормотимические средства, вызывающих меньше побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, у больных с синусовой брадикардией или слабостью синусового узла следует воздержаться от применения препаратов лития либо использовать их с крайней осторожностью.

Помимо стандартных препаратов лития (например, эскалита, литоната, литотабса), в настоящее время выпускаются лекарственные формы с контролируемым высвобождением (например, эскалит CR) или медленным высвобождением (литобид). Указанные препараты содержат карбонат лития. Однако выпускается и цитрат лития — в виде сиропа (цибалит S). При этом в 300 мг карбоната лития или 5 мл цитрата лития содержится 8 мэкв лития. Литий полностью всасывается при приеме внутрь, его максимальная концентрация в плазме достигается через 1–1,5 ч. (при использовании стандартного препарата) либо через 4–4,5 ч. (при использовании форм с контролируемым и с медленным высвобождением). Выводится литий преимущественно почками. Период полуэлиминации составляет 18–24 ч..

Нестероидные противовоспалительные препараты могут повышать концентрацию лития в плазме, исключение составляют аспирин и сулиндак. Диуретики и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента также способны повышать сывороточную концентрацию лития, усиливая выведение почками натрия и тем самым уменьшая экскрецию лития.

Использование препаратов лития при острой мании

Литий по-прежнему широко используется для лечения мании, но поскольку его эффект проявляется только через 5–10 дней, часто возникает потребность в дополнительных средствах. Перед назначением лития необходимы ЭКГ, исследование функции почек и щитовидной железы. Женщинам с сохранной репродуктивной функцией следует также сделать тест на беременность, так как литий обладает тератогенным действием. Лечение литием обычно начинают с дозы 600–1200 мг/сут, которую дробят на несколько приемов. Терапевтическая концентрация лития в плазме (0,8–1,2 мэкв/л) у большинства пациентов достигается при дозе 1200–1800 мг/сут. В период титрования дозы концентрацию лития определяют каждые 4–5 дней. Разработаны различные методики для определения дозы лития, необходимой для достижения терапевтической концентрации в сыворотке. Согласно одной из них, сывороточную концентрацию лития измеряют через 24 ч. после начала терапии (Cooper et al., 1973), согласно другой — через 12, 24 и 36 ч. (Perry et al., 1982). Согласно третьей, необходимо взять две пробы крови, пробу мочи через 4 часа после начала терапии и оценить клиренс креатинина (Norman et al., 1982). Несмотря на разнообразие методик, многие клиницисты по-прежнему подбирают дозу эмпирически, учитывая терапевтический и побочные эффекты. Концентрацию препарата в сыворотке принято оценивать через

12 часов после приема последней дозы. Если на фоне длительной терапии литием состояние больного остается стабильным, то концентрацию лития, а также функции почек и щитовидной железы обычно проверяют раз в 6–12 месяцев. В 1 таблетке эскалита, литоната, литотабса и литобида содержится 300 мг препарата, в одной таблетке эскалита CR — 450 мг; 5 мл жидкого препарата цибалит-S эквивалентны 300 мг карбоната лития.

Токсическое действие лития может проявиться при концентрации, которая обычно считается терапевтической, особенно у пожилых пациентов. Первые признаки интоксикации — атаксия, размашистый тремор, дизартрия. Повышенная концентрация лития может вызывать более серьезные последствия: изменение или угнетение сознания вплоть до развития комы, фасцикуляции, миоклонии; возможен и летальный исход. К факторам риска интоксикации, способствующим повышению сывороточной концентрации лития, относятся прием большой дозы, снижение клиренса (при поражении почек, взаимодействии с другими лекарственными средствами, гипосолевой диете), уменьшение объема распределения (дегидратация). К факторам, увеличивающим восприимчивость организма к токсическому действию лития, относятся пожилой возраст, соматические или неврологические заболевания. При легком токсическом действии лечение заключается в отмене препарата и обеспечении достаточной гидратации. В более тяжелых случаях для выведения лития используют форсированный диурез, а при угрозе жизни — гемодиализ. При подозрении на передозировку лития следует не менее двух раз определить его уровень в плазме с интервалом не менее 4 часов, причем второй замер должен оказаться ниже, чем первый. Однако при приеме холинолитического препарата из-за торможения моторики желудочно-кишечного тракта всасывание лития может замедляться, поэтому концентрация достигает пика с некоторой задержкой.

Было принято считать, что прием лития во время беременности резко повышает риск развития у плода аномалии Эбштейна. Но, как показали недавние исследования, этот риск оказался ниже, чем считалось ранее (Cohen et al., 1994). Прежде чем назначать любой психотропный препарат во время беременности, следует тщательно взвешивать возможную пользу и риск. При этом следует учесть, что литий во время беременности, по-видимому, более безопасен для плода, чем карбамазепин или вальпроевая кислота. При беременности дозу лития обычно повышают в связи с увеличением объема распределения. Поскольку роды сопровождаются значительными колебаниями объемов жидких сред, необходима соответствующая коррекция дозы. Многие врачи назначают профилактическое лечение литием беременным пациенткам с биполярным расстройством незадолго до планируемых родов, поскольку в послеродовом периоде высок риск рецидива (Cohen et al., 1995).

Вальпроевая кислота. При лечении биполярного аффективного расстройства оказался эффективным целый ряд противоэпилептических препаратов, в том числе вальпроевая кислота (депакот), карбамазепин (тегретол), ламотриджин (ламиктал), габапентин (нейронтин), клоназепам. Вальпроевая кислота в настоящее время получила разрешение FDA на использование в качестве средства для купирования острой мании при биполярном расстройстве. До того, как Meunier обнаружил ее противоэпилептические свойства, вальпроевая кислота использовалась в качестве растворителя для лекарственных средств. Три года спустя, в 1966 году, Lambert впервые сообщил

о ее эффективности при биполярном расстройстве. Для лечения БПАР в США чаще всего применяют дивальпроекс-натрий (депакот), который содержит вальпроат натрия и вальпроевую кислоту в соотношении 1:1. Препарат заключен в оболочку, растворяющуюся в кишечнике. Вальпроевая кислота выпускается и в чистом виде (депакин), но этот препарат чаще вызывает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, чем дивальпроекс-натрий.

Вальпроевая кислота почти полностью всасывается при приеме внутрь. Максимальная концентрация достигается через 1–4 ч после приема вальпроевой кислоты и примерно через 3–4 ч после приема дивальпроекса-натрия. При использовании капсул дивальпроекса-натрия с мелкими частицами, заключенными в оболочку («каплями» — *sprinkles*), концентрация достигает пика примерно на 1,5 часа позже. Прием пищи также задерживает всасывание вальпроевой кислоты. При сынхронной концентрации 40 мкг/мл 90% вальпроевой кислоты связывается с белками плазмы, в то время как при концентрации 130 мкг/мл с белками плазмы связано только 82% вещества. Связывание вальпроевой кислоты с белками снижено у людей с хроническими заболеваниями печени, почек и у пожилых лиц. Некоторые препараты (например, аспирин) могут вытеснять вальпроевую кислоту из связи с белками. Так как препарат преимущественно метаболизируется в печени, при ее поражениях элиминация вальпроевой кислоты ограничивается, что требует снижения дозы. Период полуэлиминации вальпроевой кислоты колеблется от 6 до 16 часов. Лечебный эффект вальпроевой кислоты связывали с различными механизмами, в том числе с усилением ГАМКергической передачи, изменением ионного тока в натриевых или калиевых каналах мембран нейронов, снижением кругооборота дофамина, уменьшением ионного тока через каналы, связанные с глутаматными NMDA-рецепторами.

В контролируемых исследованиях было показано, что при острой мании вальпроевая кислота по эффективности превосходит плацебо и не уступает препаратам лития. В 3-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании была показана эффективность вальпроевой кислоты у больных с острой манией, которые либо не реагировали на лечение литием, либо плохо переносили его. Схожие результаты были получены и в другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором сравнивали эффективность вальпроевой кислоты и лития (Bowden et al., 1994). В этом исследовании госпитализированным больным с маниакальным расстройством (согласно Research Diagnostic Criteria) были назначены плацебо, вальпроевая кислота (начальная доза 250 мг, затем ее увеличивали до 2500 мг/сут) или карбонат лития. На 7-й, 14-й и 21-й дни исследования средняя доза вальпроевой кислоты составила соответственно 1116, 1683 и 2006 мг/сут, а доза лития — 1312, 1869, 1984 мг/сут. Результаты показали, что по эффективности вальпроевая кислота превосходит плацебо и соответствует литию.

Чтобы добиться более быстрого эффекта при острой мании, лечение можно начинать с ударной (насыщающей) дозы — 20 мг/кг. В небольшом открытом исследовании отмечено, что эта методика привела к значительному улучшению у 53% больных при хорошей переносимости (Kess et al., 1993). При использовании этой методики эффект наступает столь же быстро, как и при назначении галоперидола (рис. 4.10) (McElroy, 1996). Быстрый ответ дает возможность использовать один и тот же препарат как для лечения в острой фазе, так и для профилактики.

Проспективные плацебо-контролируемые исследования эффективности вальпроевой кислоты при профилактической терапии БПАР пока не проводились. Результаты открытых исследований свидетельствуют, что вальпроат эффективен при длительном лечении

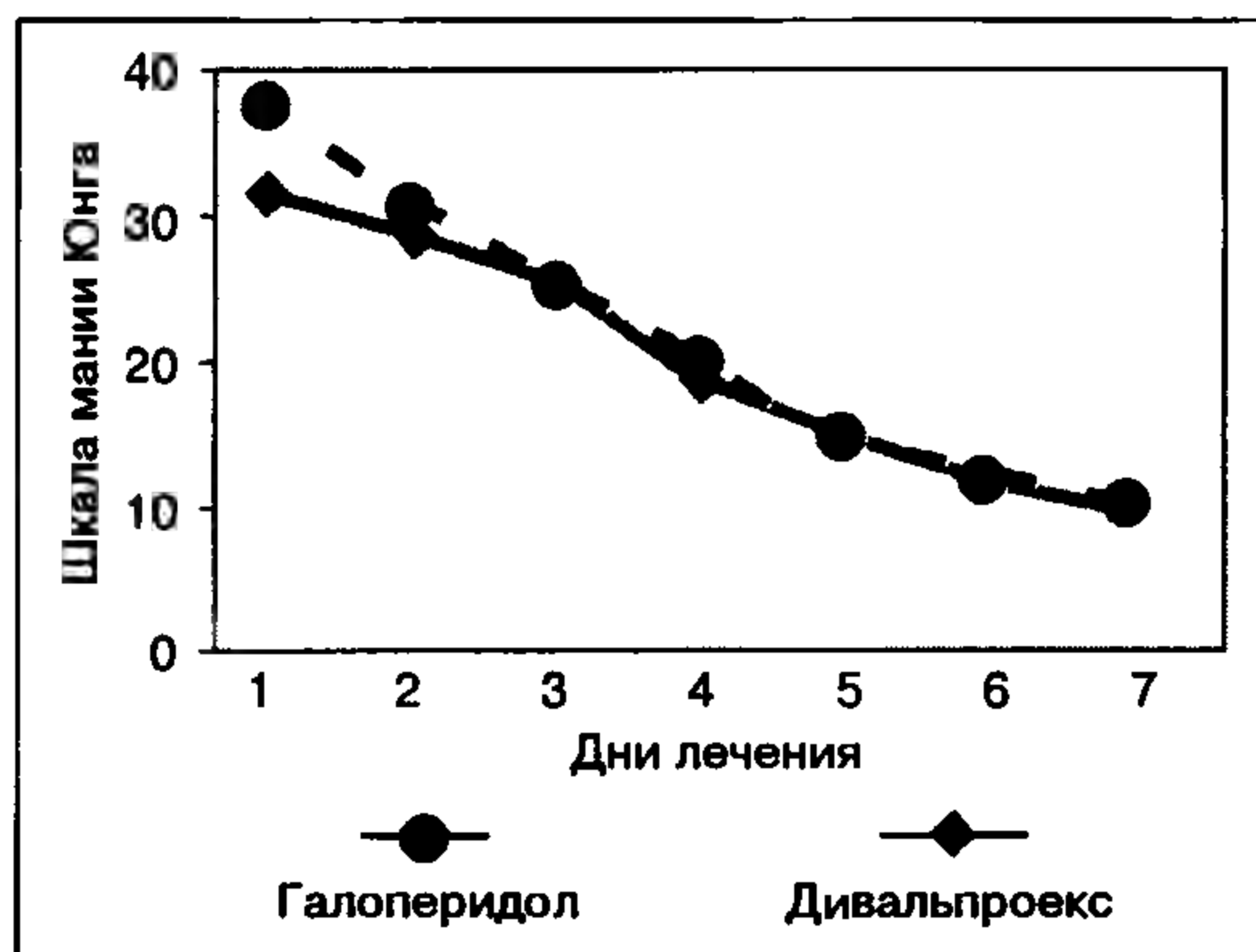


Рис. 4.10. Сравнение эффективности вальпроевой кислоты и галоперидола у госпитализированных больных с острой манией (по McElroy et al., 1996)

имеет преимущества перед литием в лечении больных с короткими циклами, смешанной или дисфорической манией, вторичной манией. Остается неясным, есть ли различия в эффективности между вальпроевой кислотой и литием при лечении больных с «чистой» манией, а также имеющих длинные циклы.

Как правило, вальпроевая кислота хорошо переносится. Из побочных эффектов чаще всего встречаются расстройства желудочно-кишечного тракта, незначительное увеличение уровня печеночных трансаминаз, неврологические нарушения, такие как тремор или седативное действие. Расстройство желудочно-кишечного тракта может проявляться тошнотой, рвотой, диспепсией, анорексией, диареей. Обычно эти побочные эффекты сильнее выражены в начале лечения и со временем уменьшаются. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта можно уменьшить при использовании специальных капсул дивальпроекса-натрия, а также с помощью назначения на короткий срок блокаторов гистаминовых H_2 -рецепторов или цизаприда (пропульсида). Большинство врачей при повышении уровня трансаминаз в 2–3 раза по сравнению с нормой не предпринимают каких-либо иных мер, за исключением снижения дозы, да и то лишь в том случае, если это клинически оправдано. На фоне лечения вальпроевой кислотой иногда наблюдается преходящая тромбоцитопения, которая может привести к увеличению времени кровотечения и появлению петехий и кровоподтеков. У больных возможно также повышение аппетита и увеличение массы тела. Сообщалось также о развитии печеночной недостаточности на фоне приема вальпроевой кислоты, однако риску этого осложнения в основном подвержены дети до 2 лет, страдающие эпилепсией. Использование вальпроевой кислоты в первом триместре беременности вызывает дефекты развития нервной трубки в 1–1,5% случаев. Кроме того, у детей, матери которых принимали вальпроевую кислоту во время беременности, выявляются также врожденные пороки сердца. Однако большинство этих сведений были получены, в основном, при исследовании женщин, страдающих эпилепсией, а для этой группы характерна более высокая частота врожденных пороков, чем в среднем по популяции.

Возможно взаимодействие вальпроевой кислоты с препаратами, интенсивно связываемыми с белками плазмы. Кроме того, вальпроевая кислота способна взаимодействовать с препаратами, влияющими на свертывание крови. В отличие от многих других антиконвульсантов, вальпроат не является индуктором микросомальных ферментов печени, хотя может тормозить метаболизм других препаратов.

Вальпроевая кислота выпускается в различных формах и дозировках. Одна капсула дивальпроекса-натрия, состоящая из мелких частиц в оболочке (депакот-sprinkles), содержит 125 мг

и уменьшает количество и интенсивность аффективных эпизодов. В проспективном открытом исследовании, в которое был включен 101 пациент с БПАР I или II типов, которые имели короткие циклы, вальпроевая кислота оказалась эффективной в 87% случаев, как при лечении острых маниакальных и смешанных состояний, так и при профилактической терапии (Calabrese et al., 1993). Как и многие другие нормотимические средства, вальпроевая кислота более эффективно предупреждает маниакальные и смешанные эпизоды, чем депрессивные эпизоды. По результатам четырех открытых исследований только у 58 из 195 (30%) больных с депрессивным эпизодом было отмечено существенное улучшение на фоне терапии вальпроевой кислотой (McElroy et al., 1992). Вальпроевая кислота

активного вещества, капсулы дивальпроекса-натрия с замедленным высвобождением (депакот) — 125, 250 и 500 мг. Вальпроевая кислота (депакин) выпускается в капсулах по 250 мг или в виде раствора (250 мг/5 мл).

Прежде чем назначить вальпроевую кислоту, следует провести обследование, включающее печеночные пробы и клинический анализ крови (с определением числа тромбоцитов). Женщины с сохранной репродуктивной функцией должны пройти тест на беременность, так как вальпроат обладает тератогенным действием. Лечение обычно начинают с дозы 500–1000 мг/сут, которую дробят на несколько приемов, но иногда назначают ударную (насыщающую) дозу — 20 мг/кг. В период титрования дозы следует регулярно измерять концентрацию препарата в сыворотке (например, с интервалом в 12 часов). Минимальная терапевтическая концентрация в плазме — обычно около 50 мкг/мл, терапевтический диапазон — от 50 до 120 мкг/мл. При лечении вальпроевой кислотой рекомендуют принимать поливитамины с цинком и селеном для профилактики выпадения волос, которое может быть вызвано действием препарата. В начале лечения необходимо регулярно (1 раз в 1–2 недели) проводить клинический анализ крови (включая исследование тромбоцитов), а также печеночные тесты. При длительной терапии, после того как состояние больного стабилизировалось, эти показатели можно оценивать с интервалом около 6 месяцев. На фоне лечения возможно временное повышение уровня трансаминаз, но оно обычно не бывает клинически значимым. При отмене препарата показатели возвращаются к норме. Однако уровень трансаминаз нужно регулярно исследовать, пока показатели не стабилизируются. То же относится и к гематологическим показателям. Больного следует предупредить, что о появлении кровоточивости он должен немедленно сообщить врачу.

Карбамазепин

Карбамазепин (тегретол, финлепсин) стали использовать в Европе с 60-х годов для лечения эпилепсии и пароксизмальных болевых синдромов, прежде всего невралгии тройничного нерва. О его эффективности при БПАР впервые стало известно в 1971 году. В 1974 году карбамазепин был разрешен в США для лечения эпилепсии, а позднее и для лечения невралгии тройничного нерва. До настоящего времени использование карбамазепина для лечения биполярного расстройства не получило одобрения FDA, хотя данный препарат часто используется для этих целей.

По химической структуре карбамазепин относится к семейству иминостильбенов и по структуре напоминает ТЦА. В многочисленных исследованиях доказана его эффективность при генерализованных судорожных и психомоторных эпилептических припадках. Противосудорожные свойства карбамазепина, по-видимому, связаны с его способностью уменьшать полисинаптический ответ и блокировать посттетаническую потенциацию. Механизм действия карбамазепина при БПАР остается неясным, хотя антимианкальный эффект препарата пытались объяснить его влиянием на натриевые каналы, функционирование систем, которые связаны с ацетилхолином, аденозином, аспартатом, дофамином, ГАМК, глутаматом, норадреналином, серотонином, субстанцией Р (Macdonald, 1990; Post et al., 1991). Карбамазепин также действует на систему «второго посредника», снижая активность аденилатциклазы и гуанилатциклазы, а также фосфоинозитоловой системы (Post et al., 1992).

Всасывание карбамазепина после приема внутрь весьма вариабельно, в среднем его биодоступность составляет 75–85%. При приеме препарата в форме суспензии его концентрация в плазме достигает пика через 1,5 ч, стандартных таблеток — через 4–5 часов, а при приеме формы с медленным высвобождением — от 3 до 12 часов.

Около 75% всосавшегося препарата связывается с белками плазмы. Концентрация карбамазепина в ликворе примерно равна концентрации в плазме свободного препарата. Метаболизм карбамазепина преимущественно осуществляется в печени системой цитохрома P450. Первичный метаболит — 10,11-эпоксид — образуется при участии изофермента CYP3A4. Он обладает примерно такой же активностью, как и первичный препарат, а его концентрация составляет примерно 50% от концентрации карбамазепина. При одновременном приеме вальпроевой кислоты и карбамазепина происходит накопление 10,11-эпоксида. Как многие антиконвульсанты, карбамазепин является индуктором микросомальных ферментов печени. Индукция изофермента CYP3A4 может привести к целому ряду клинически значимых лекарственных взаимодействий. Из-за того, что карбамазепин ускоряет свой собственный метаболизм, через 3–5 недель лечения период его полуэлиминации снижается с 25–65 ч до 12–17 ч. Это делает необходимым постепенное увеличение его дозы, чтобы поддерживать терапевтическую концентрацию препарата в крови, достигнутую в начале лечения. Интенсивность метаболизма карбамазепина быстро возвращается к норме, если приостановить прием препарата. После 7-дневных лекарственных «каникул» аутоиндукция снижается более чем на 65% (Schaffler et al., 1994). Таким образом, если больной самостоятельно прекратил прием препарата, то при возобновлении лечения ему должна быть назначена более низкая доза, чем та, которую он принимал до отмены препарата. А в последующем необходимо постепенное повышение дозы по мере развития аутоиндукции.

Эффективность карбамазепина при биполярном расстройстве доказана в ряде исследований, проведенных на небольших группах больных, где ее сравнивали с эффективностью плацебо, препаратов лития и нейролептиков. Согласно данным этих исследований, монотерапия карбамазепином оказалась эффективной при острой мании в 50% случаев, тогда как литий был эффективен в 56% случаев, а нейролептики — в 61% случаев. Однако различия в эффективности препаратов не были статистически достоверными (Kesk et al., 1992). Эффект карбамазепина проявляется столь же быстро, как у нейролептика, но несколько быстрее, чем у лития. Как и другие нормотимические средства, карбамазепин менее эффективен при депрессии, улучшение отмечается только у 30–35% больных. Карбамазепин особенно эффективен при лечении БПАР с короткими циклами (Okuma, 1993). Наличие коротких циклов, смешанной или дисфорической мании позволяют прогнозировать хорошую реакцию на карбамазепин. Отсутствие улучшения при приеме другого антиконвульсанта не означает, что неэффективным окажется и карбамазепин (Post et al., 1984).

К наиболее частым побочным эффектам карбамазепина, обусловленным его влиянием на ЦНС, относятся головокружение, сонливость, расстройство координации, спутанность сознания, головная боль, утомляемость. При постепенном увеличении дозы их вероятность сводится к минимуму. Токсическое действие карбамазепина может проявляться атаксией, головокружением, двоением, сонливостью. При высокой сывороточной концентрации карбамазепина могут появиться нистагм, офтальмоплегия, мозжечковые симптомы, нарушения сознания, судороги, нарушение дыхания. Тошнота, рвота и желудочно-кишечные расстройства если и возникают, то чаще — в самом начале лечения. У некоторых пациентов снижается число лейкоцитов, но оно обычно не падает ниже 4000. Иногда наблюдается тромбоцитопения. Выраженное угнетение кроветворения имеет характер идиосинкразии и возникает у 1 из 10000–125000 больных. Карбамазепин может вызывать сыпь — в этой ситуации многие врачи отменяют препарат. При лечении карбамазепином иногда возникает гипонатриемия, что

связано с его антидиуретическим эффектом. Частота гипонатриемии составляет от 6 до 31%, у пожилых риск ее развития выше.

Карбамазепин обладает тератогенным эффектом и при использовании в первом триместре беременности повышает риск развития дефектов нервной трубки, гипоплазии ногтевых пластинок, дефектов лицевого черепа и задержки развития.

Карбамазепин взаимодействует с рядом других препаратов, что обусловлено его способностью индуцировать цитохром Р450 (CYP3F4). Подробная информация о субстратах этого фермента дана в табл. 4.13. Особое внимание нужно обратить на то, что карбамазепин может снижать эффективность оральных контрацептивов.

Прежде чем назначать карбамазепин, больного необходимо обследовать, в том числе провести клинический анализ крови (с определением числа тромбоцитов) и оценить функцию печени. У женщин с сохранной репродуктивной функцией необходим тест на беременность. Лечение обычно начинают с дозы 200–400 мг/сут, назначаемой в 2–3 приема. Но иногда лечение начинают с ударной (насыщающей) дозы — 20 мг/кг. В период титрования дозы сывороточную концентрацию препарата следует измерять каждые 12 часов. Терапевтическая концентрация в плазме обычно составляет от 4 до 12 мкг/мл (однако эти величины — результат экстраполяции данных, полученных у больных эпилепсией). Терапевтическая доза карбамазепина обычно колеблется от 1000 до 2000 мг/сут. Поскольку четкого соответствия между реакцией на лечение и концентрацией препарата в сыворотке нет, дозу следует подбирать, ориентируясь на получаемый эффект, а не на намеченную сывороточную концентрацию препарата. Из-за аутоиндукции метаболизма после 3–5 недель может потребоваться увеличение дозы (иногда в два раза). Карбамазепин выпускается в форме жевательных таблеток по 100 мг, стандартных таблеток по 200 мг и таблеток с замедленным высвобождением по 100, 200 и 400 мг, а также в форме суспензии с концентрацией 100 мг/5 мл.

Другие препараты

Клозапин (клозарил, лепонекс, азалептин) и оланзапин (зипрекса) — атипичные нейролептики, которые, по имеющимся данным, эффективны при острой мании. Однако необходимость еженедельного определения числа лейкоцитов в крови (ввиду угрозы агранулоцитоза), а также возможные побочные эффекты ограничивают применение клозапина, и его назначают только в резистентных к лечению случаях БПАР. В отличие от клозапина, оланзапин не требует еженедельного анализа крови и имеет более благоприятный профиль побочных эффектов. В настоящее время в плацебо-контролируемых исследованиях оценивается эффективность монотерапии оланзапином при острой мании. Терапевтическая доза оланзапина при острой мании обычно составляет 10–20 мг — вся доза может быть принята однократно перед сном.

Ламотриджин (ламиктал) и габапентин (нейронтин) — два антиконвульсанта нового поколения, которые могут быть эффективными при мании, хотя соответствующие контролируемые исследования еще не проводились. Лечение этими препаратами не требует контроля их сывороточной концентрации. Габапентин применяется для лечения эпилепсии с 1993 года. Несмотря на то, что по структуре он сходен с γ -аминомасляной кислотой, механизм его действия до конца не ясен. Биодоступность габапентина — около 60%, хотя при более высоких дозах она снижается. Лишь небольшая часть препарата связывается с белками плазмы (< 3%). Период полуэлиминации составляет 5–7 ч. Габапентин выводится с мочой в неизменном виде. Наиболее частые побочные эффекты габапентина — сонливость, головокружение, неустойчивость, нистагм, тремор, двоение в глазах. Начальная доза габапентина — 300 мг/сут, затем ее повышают на 300 мг каждые 3–5 дней. Терапевтическая доза при лечении БПАР обычно составляет 900–3200 мг/сут. Габапентин, по-видимому, не взаимодействует с вальпроевой кислотой или карбамазепином.

У ламотриджина, применяющегося для лечения эпилепсии с 1994 года, также обнаружена нормотимическая активность. Как и габапентин, ламотриджин имеет благоприятный спектр

побочных эффектов, однако в настоящий момент данных о его эффективности при БПАР недостаточно. Ламотриджин действует путем ингибирования потенциал-зависимых натриевых каналов. Кроме того, он является слабым антагонистом 5-НТ₃-рецепторов. Биодоступность ламотриджина составляет 98% и не зависит от приема пищи. Сывороточная концентрация достигает максимума через 1,4–4,8 ч после приема препарата внутрь. Наиболее частые побочные эффекты ламотриджина — головокружение, головная боль, двоение в глазах, неустойчивость, тошнота. Возможны также рвота, нарушение аккомодации, сонливость, сыпь. Появление сыпи требует особого внимания, так как может быть предвестником развития синдрома Стивенса—Джонсона и, реже, токсического эпидермального некролиза с возможным летальным исходом.

Ламотриджин может взаимодействовать с вальпроевой кислотой и карбамазепином. При монотерапии начальная доза ламотриджина составляет 25–50 мг/сут, в последующем ее повышают на 25–50 мг каждые 1–2 недели. Терапевтическая доза, которая определяется по клиническому эффекту, колеблется от 100 до 400 мг/сут. Дозы, превышающие 50 мг/сут, назначают в несколько приемов. При комбинации с вальпроевой кислотой начальная доза ламотриджина должна быть ниже — 12,5 мг/сут, а затем ее постепенно повышают. Так как вальпроевая кислота замедляет метаболизм ламотриджина, быстрое увеличение дозы ламотриджина в этом случае чаще вызывает сыпь. Но при одновременном приеме карбамазепина, ускоряющего метаболизм ламотриджина, дозу последнего, напротив, следует увеличивать быстрее.

В лечении БПАР используют также антагонисты кальция, хотя их роль до конца не ясна. Наибольший опыт накоплен при применении верапамила. Нимодипин может быть полезен у больных с ультракороткими циклами.

Клоназепам (антелепсин) — высокопотенциальный бензодиазепин, который используют при острой мании и в качестве монотерапии, и в качестве вспомогательного средства (в начале лечения). В контролируемых исследованиях эффективность клоназепама была выше, чем эффективность плацебо (Edwards et al., 1991) и лития (Chouinard et al., 1983), сопоставима с эффективностью галоперидола (Chouinard, 1987), но уступала лоразепаму (Bradwejn et al., 1990). Однако общее количество больных, включенных в эти исследования, было крайне мало. Располагая широким арсеналом нормотимических средств, клиницисты на сегодняшний день чаще используют бензодиазепины для усиления эффекта других антиманиакальных препаратов, чем в качестве монотерапии.

Депрессия при биполярном расстройстве

Лечение депрессии при БПАР не столь хорошо изучено как лечение мании, несмотря на то, что депрессивные и смешанные эпизоды часто приводят к выраженной дезадаптации больного. Кроме того, эффективность лечения депрессии при БПАР оценить довольно трудно из-за частых спонтанных ремиссий, нередкого перехода в манию, а также одновременного назначения нескольких препаратов, что в настоящее время, скорее, правило, чем исключение. Подход к лечению депрессии у больного с БПАР зависит от ее тяжести и терапии, получаемой к моменту развития депрессивной фазы. В первую очередь следует возобновить прием нормотимического препарата или увеличить его дозу вплоть до верхней границы терапевтического диапазона (при хорошей переносимости).

Если депрессивный эпизод развился на фоне приема лития, нужно измерить уровень препарата в плазме, а также исследовать функцию щитовидной железы, чтобы исключить гипотиреоз, который может вызывать литий. Назначение лития в качестве антидепрессанта при БПАР бывает успешным примерно в 30% случаев (Zomberg, Pore, 1993) — примерно у такого же процента больных вызывают улучшение вальпроевая кислота и карбамазепин. Эффективны при депрессивной фазе БПАР и антидепрессанты. В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях

антидепрессанты вызывали улучшение у 48–86% больных (Kalin, 1997). Эффективно уменьшали проявления депрессии у больных с БПАР имипрамин (Baumhackl et al., 1989; Cohn et al., 1989; Himmelhoch et al., 1991), дезипрамин (Sachs et al., 1994), моклобемид (Baumhackl et al., 1989), бупропион (Sachs et al., 1994), транилципромин (Himmelhoch et al., 1991), флуоксетин (Cohn et al., 1989).

Однако применение антидепрессантов при БПАР сдерживает возможность индукции мании. Ретроспективный обзор результатов клинических испытаний показал, что переход от депрессивной к маниакальной фазе происходит у 3,7% больных, принимавших сертралин или пароксетин, у 4,2% больных, принимавших плацебо, и у 11,2% больных, принимавших ТЦА (Peet, 1994). В регистрационных исследованиях СИОЗС при лечении большой депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства и панического расстройства индукция мании отмечалась в 1% случаев.

У некоторых пациентов антидепрессанты способствуют укорочению циклов БПАР. Wehr (1988) оценивал эффект антидепрессантов у 51 больного с короткими циклами и 19 больных с длинными циклами, подавляющее большинство среди которых составляли женщины. У 73% больных с короткими циклами первый эпизод гипомании или мании произошел на фоне лечения антидепрессантами, в то время как у больных с длинными циклами такая связь наблюдалась лишь в 26% случаев. Примерно у половины (51%) больных с короткими циклами на фоне лечения антидепрессантами смена циклов убыстряется, а после их отмены — замедляется. ТЦА чаще провоцируют переход к мании и менее эффективны, чем СИОЗС или ингибиторы МАО. Недавно проведенное контролируемое двойное слепое исследование продемонстрировало эффективность пароксетина, назначенного на фоне субоптимального уровня лития, при депрессии у больных с БПАР. В то же время у больных с оптимальным уровнем лития в плазме добавление пароксетина не привело к усилению антидепрессивного эффекта.

Таким образом, применение антидепрессантов для лечения депрессии при БПАР сопряжено с риском развития мании или гипомании, а также возможным ускорением смены циклов. В связи с этим, в первую очередь при развитии депрессии, при БПАР необходимо оптимизировать терапию нормотимическими средствами, а также оценить функцию щитовидной железы. Если эти меры не принесли успеха, то можно использовать антидепрессанты или ЭСТ. СИОЗС и бупропион реже вызывают манию или гипоманию, чем ингибиторы МАО и ТЦА. Ведение специальных карт, отображающих динамику циклов и эффективность лечебных мероприятий, позволяет более эффективно лечить данное заболевание, сопровождающее большинство больных в течение всей их оставшейся жизни.

Алгоритмы лечения острой мании

Эффективность лечения острой мании зависит от правильности диагностики БПАР (которая особенно трудна при III стадии мании), особенности динамики циклов (короткие или длинные циклы), типа мании (классическая или смешанная). Правильный выбор лечения требует учета всех этих факторов. Алгоритм лечения острой мании показан на рис. 4.11.

Успешное лечение значительно улучшает качество жизни больного с большой депрессией или биполярным аффективным расстройством. В этой главе основное внимание было уделено лекарственным методам лечения этих состояний, но для большинства пациентов оптимально сочетание фармакотерапии и психотерапии. Например, психотерапия может быть направлена на нормализацию взаимоотношений больных с окружающими и создание у него настроения на четкое выполнение назначений врача.

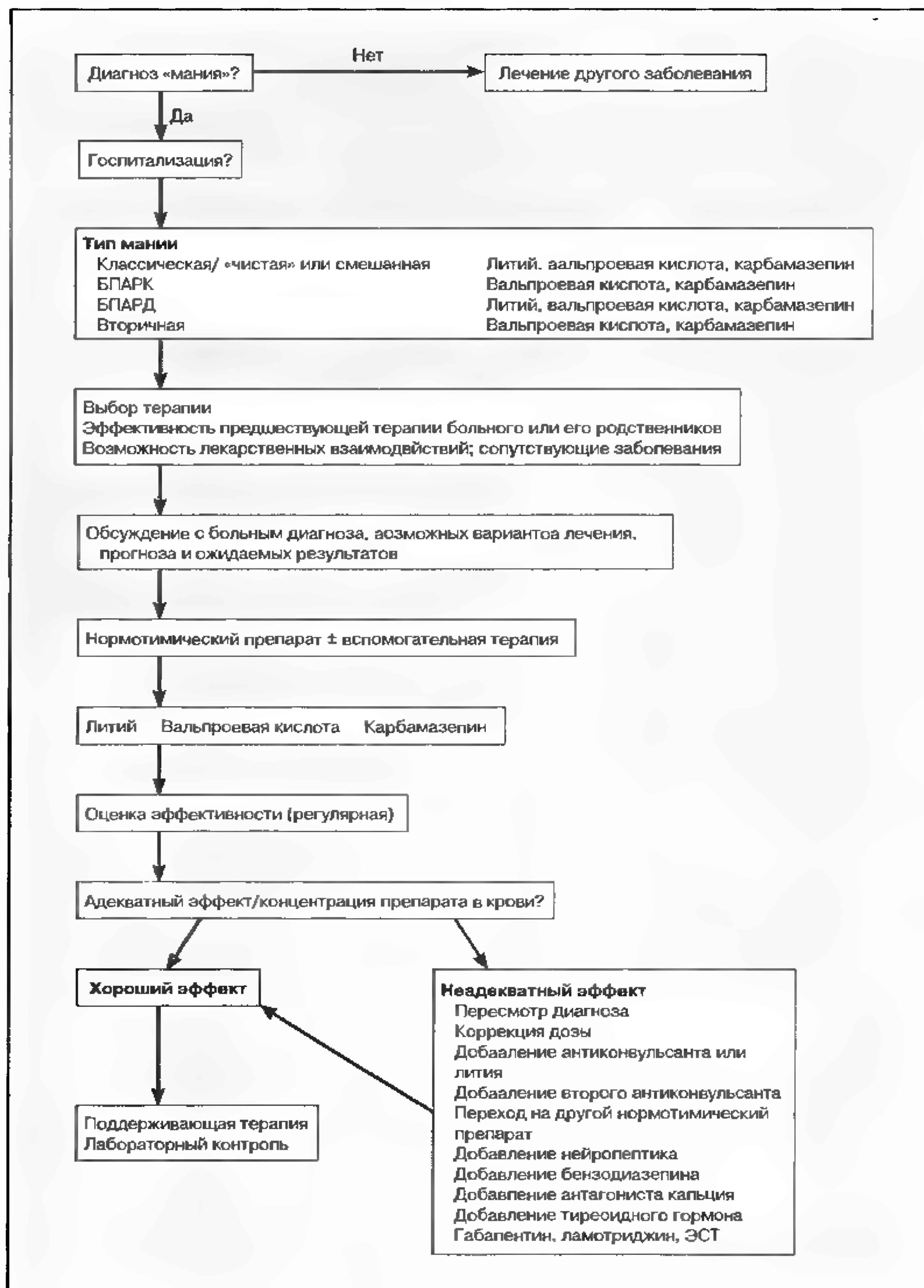


Рис. 4.11. Алгоритм лечения острой мании:

БПАРК — биполярное аффективное расстройство с короткими циклами, БПАРД — биполярное аффективное расстройство с длинными циклами; ЭСТ — электросудорожная терапия

Хотя в настоящее время врачи располагают большим количеством эффективных средств для лечения аффективных расстройств, психофармакологический метод лечения появился в их арсенале сравнительно недавно. На протяжении тысячелетий сочувствие больному, общение с ним, забота были главным орудием в руках врача. И сегодня, несмотря на то, что фармакотерапия может спасти жизнь больному с аффективным расстройством, это лишь один из компонентов общей системы лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- American Psychiatric Association: Practice guideline for major depressive disorder in adults. *Am. J. Psychiatry*. 1993;150 (4) (Suppl): 1–26.
- Arminen S.L., Ikonen U., Pulkkinen P., et al.: A 12-week double-blind multi-centre study of paroxetine and imipramine in hospitalized depressed patients. *Acta. Psychiatr. Scand.* 1994; 89: 382–389.
- Artigas F. Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1994; 51: 248–251.
- Baker M., Dorzab J., Winokur G., Cadoret R. Depressive disease: Classification and clinical characteristics. *Comp. Psychiatry*. 1971; 12: 354–365.
- Baumhackl U., Biziere K., Fischbach R., et al. Efficacy and tolerability of moclobemide compared with imipramine in depressive disorder (DSM–III): An Austrian double-blind, multicentre study. *Br. J. Psychiatry*. 1989; 155 (Suppl 6): 78–83.
- Beasley C.M. Jr., Holman S.L., Potvin J.H. Fluoxetine compared with imipramine in the treatment of depression. A multicenter trial. *Ann. Clin. Psychiatry*. 1993; 5: 199–207.
- Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., et al. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1961; 4: 53–63.
- Bowden C.L., Brugger A.M., Swann A.C., et al. Efficacy of dival-proex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. *J.A.M.A.* 1994; 271 (12): 918–924.
- Bradwejn J., Shriqui C., Koszycki D. et al. Double-blind comparison of the effects of clonazepam and lorazepam in mania. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1990; 10: 403–408.
- Brady K.T., Lydiard R.B. Bipolar affective disorder and substance abuse. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1992; 12: 17S–22S.
- Calabrese J.R., Woyshville M.J., Kimmel S.E., Rapport D.J. Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1993; 13 (4): 280–283.
- Carlson G.S., Goodwin F.K. The stages of mania: A longitudinal analysis of the manic episode. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1973; 28: 221–228.
- Carroll B.J., Feinberg M., Smouse P.E., et al. The Carroll rating scale. *Br. J. Psychiatry*. 1981; 138: 194–200.
- Chouinard G. Clonazepam in acute and maintenance treatment of bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry*. 1987; 48: 29 S–36 S.
- Chouinard G., Young S.N., Annable L. Antimanic effect of clonazepam. *Biol. Psychiatry*. 1983; 18: 451–486.
- Clerc G.E., Ruimy P., Verdeau-Pauilles J., French Inpatient Study Group: A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1994; 9: 139–143.
- Cohen L.S., Friedman J.M., Jefferson J.W. et al. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *J.A.M.A.* 1994;271(2):146–150.
- Cohen L.S., Sichel D.A., Robertson L.M., et al. Postpartum prophylaxis for women with bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry*. 1995; 152: 1641–1645.
- Conn J.B., Collins G., Ashbrook E., Wenicke J.F. A comparison of fluoxetine, imipramine, and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1989; 4: 313–322.
- Cooke R.G., Joffe R.T., Levitt A.J. T₃ augmentation of antidepressant treatment in T₄-replaced thyroid patients. *J. Clin. Psychiatry*. 1992; 53: 16–18.
- Cooper T.B., Berner P.E., Simpson G.M. The 24-hour serum lithium level as a prognosticator of dosage requirements. *Am. J. Psychiatry*. 1973; 130: 601–603.

- Danish University Antidepressant Group: Citalopram: Clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacology*. 1986; 90: 131–138.
- Danish University Antidepressant Group: Paroxetine: A selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J. Affect. Disord.* 1990; 18: 289–299.
- Deniker P., Eygiem A., Bernheim R., et al. Thyroid antibody levels during lithium therapy. *Neuropsychobiology*. 1978; 4: 270–275.
- Depression Guideline Panel: Depression in Primary Care: Volume 2. Treatment of Major Depression. Clinical Practice Guideline, Number 5, Rockville, MD, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, 1993.
- Dunner D.L., Fieve R.R. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1974; 30: 229–233.
- Edwards R., Stephenson U., Flewett T. Clonazepam in acute mania: a double-blind trial. *Aust. NZ J. Psychiatry*. 1991; 25: 238–242.
- Faedda G.L., Tondo L., Baldessarini R.J. et al. Outcome after rapid versus gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1993; 50: 448–455.
- Fava M., Rosenbaum J.F., Cohen L., et al. High-dose fluoxetine in the treatment of depressed patients not responsive to a standard dose of fluoxetine. *J. Affect. Disord.* 1992; 25: 229–234.
- Frank E., Kupfer D.J., Perel J.M., et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1990; 47: 1093–1099.
- Goodwin F.K., Jamison K.R. *Manic-Depressive Illness*. New York, Oxford University Press, 1990.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J. Neural. Neurosurg. Psychiatry*. 1960; 23: 56–62.
- Himmelhoch J.M., Thase M.E., Mallinger A.G., Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am. J. Psychiatry*. 1991; 148: 910–916.
- Jefferson J.W. Lithium: The present and the future. *Clin. Psychiatry*. 1990; 51 (Suppl 8): 4–19.
- Joffe R.T., Schuller D.R. An open study of buspirone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory depression. *J. Clin. Psychiatry*. 1993; 54: 269–271.
- Kalin N. Management of the depressive component of bipolar disorder. *Depression and Anxiety*. 1997; 4: 190–198.
- Katona C.L.E., Abou-Saleh M.T., Harrison D.A. et al.: Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br. J. Psychiatry*. 1995; 166: 80–86.
- Keck P.E. Jr., McElroy S.L., Nemeroff C.B. Anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci.* 1992; 4: 395–405.
- Keck P.E. Jr., McElroy S.L., Tugrul K.C. et al. Valproate oral loading in the treatment of mania. *J. Clin. Psychiatry*. 1993; 54: 305–308.
- Kupfer D.J. Long-term treatment of depression. *Clin. Psychiatry*. 1991; 52. (Suppl 5): 28–34.
- Lazarus J.H. *Endocrine and Metabolic Effects of Lithium*. New York, Plenum, 1986.
- Macdonald R.L. Carbamazepine: mechanisms of action, in Levy R.H., Dreifuss F.H., Mattson R.H. et al. (eds). *Antiepileptic Drugs*. New York, Raven, 1990, pp. 447–155.
- McElroy S.L., Keck P.E., Pope H.G., Hudson J.I. Valproate in the treatment of bipolar disorder: Literature review and clinical guide lines. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1992; 12: 42 S–52 S.
- McElroy S.L., Keck P.E., Stanton S.P. et al. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J. Clin. Psychiat.* 1996; 57: 142–146.
- Merikangas K.R., Angst J., Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1990; 147: 573–578.
- Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry*. 1979; 134: 382–389.
- Nelson J.C., Docherty J.P., Henschen G.M., et al. Algorithms for the treatment of subtypes of unipolar major depression. *Psychopharmacol. Bull.* 1995; 31 (3): 475–482.
- Nemeroff C.B., DeVane C.L., Pollock B.G. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am. J. Psychiatry*. 1996; 153: 311–320.
- Nierenberg A.A., McLean N.E., Alpert J.E., Worthington J.J. Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *Am. J. Psychiatry*. 1995; 154: 426–428.
- Nierenberg A.A., Feighner J.P., Rudolph R., et al.: Venlafaxine for treatment-resistant unipolar depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1994; 14: 419–423.
- Nierenberg A.A., Price L.H., Charney D.S., Heninger G.R. After lithium augmentation: A retrospective follow-up of patients with antidepressant-refractory depression. / *Affect Dis* 1990; 18: 167–175.

- Nordenstrom J., Strigard K., Perbeck L., et al. Hyperparathyroidism associated with treatment of manic-depressive disorders with lithium. *Eur. J. Surg.* 1992; 158: 207–211.
- Norman K.P., Cerrone K.L., Reus V.I. Renal lithium clearance as a rapid and accurate predictor of maintenance dose. *Am. J. Psychiatry.* 1982; 139: 1625–1626.
- Okuma T. Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders. *Neuropsychobiology.* 1993; 27: 138–145.
- Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br. J. Psychiatry.* 1994; 164: 549–550.
- Perry P.J., Alexander B., Dunner F.J., et al. Pharmacokinetic protocol for predicting serum lithium levels. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1982; 2: 114–118.
- Post R.M., Altshuler L.L., Ketter T.A. et al. Antiepileptic drugs in affective illness: clinical and theoretical implications, in Smith D., Treiman D., Trimble M. (eds). *Advances in Neurology*, vol 55. New York, Raven, 1991, pp. 239–277.
- Post R.M., Berettine W., Uhde T.W. et al. Selective response to the anticonvulsant carbamazepine in manic depressive illness: A case study *Clin. Psychopharmacol.* 1984; 4: 178–185.
- Post R.M., Weiss R.B., Chuang D.M. Mechanisms of action of anticonvulsants in affective disorders: Comparison with lithium. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1992; 12: 23 S–35 S.
- Quitkin F.M., McGrath P.J., Stewart J.W. et al. Chronological milestones to guide drug change. When should clinicians switch antidepressants? *Arch. Gen. Psychiatry.* 1996; 53: 785–792.
- Richelson E. Pharmacology of antidepressants: characteristics of the ideal drug. *MA YO Clinic. Proc.* 1994; 69: 1069–1081.
- Regier D.A., Boyd J.H., Burke J.D. Jr. et al. One-month prevalence of mental disorders in the United States; based on five epidemiologic catchment area sites. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1988; 45: 977–986.
- Sachs G.S., Lafer B., Stoll A.L. et al.: A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J. Clin. Psychiatry.* 1994; 55: 391–393.
- Schaffler L., Bourgeois B.F., Luders H.O. Rapid reversibility of autoinduction of carbamazepine metabolism after temporary discontinuation. *Epilepsia.* 1994; 35: 195–198.
- Schweizer E., Weise C., Clary C. et al. Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1991; 11: 233–236.
- Strakowski S.M., McElroy S.L., Keck P.W. Jr., West S.A. The cooccurrence of mania with medical and other psychiatric disorders. *Intl. J. Psychiatry. Med.* 1994; 24: 305–328.
- Stuppaek C.H., Geretsegger C., Whitworth A.B. et al. A multicenter double-blind trial of paroxetine versus amitriptyline in depressed inpatients. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1994; 14: 241–246.
- Suppes T., Baldessarini R.J., Faedda G.L., Tohen M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1991; 48: 1082–1088.
- Thase M.E., Fava M., Halbreich U. et al. A placebo-controlled, randomized clinical trial comparing sertraline and imipramine for the treatment of dysthymia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1996; 53: 777–784.
- Van Der Meyden C.H., Kruger A.J., Muller F.O. et al. Acute oral loading of carbamazepine-CR and phenytoin in a double-blind randomized study of patients at risk for seizures. *Epilepsia.* 1994; 35: 189–194.
- Vanelle J.M., Attar-Levy D., Poirier M.F. et al. Controlled efficacy study of fluoxetine in dysthymia. *Br. J. Psychiatry.* 1997; 170: 345–350.
- Wehr T.A., Sack D.A., Rosenthal N.E., Cowdry R.W. Rapid cycling affective disorder: Contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am. J. Psychiatry.* 1988; 145: 179–184.
- Weiss M.K., Tohen M., Zarate C. Jr., Iversen A. Diagnosis and management of bipolar II disorder. *Comp. Ther.* 1994; 20: 121–124.
- Wells K.B., Stewart A., Hays R.D. et al. The functioning and well-being of depressed patients: Results from the Medical Outcomes Study. *J.A.M.A.* 1989; 262: 914–919.
- Wernicke J.F., Dunlop S.R., Dornseif B.E., et al. Low-dose fluoxetine therapy for depression. *Psychopharmacol. Bull.* 1988; 24: 183–188.
- Wernicke J.F., Dunlop S.R., Dornseif B.E., Zerbe R.L. Fixed-dose fluoxetine therapy for depression. *Psychopharmacol. Bull.* 1987; 23: 164–168.
- Zimmer B., Rosen J., Thornton J.E. et al. Adjunctive lithium carbonate in nortriptyline-resistant elderly depressed patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1991; 11: 254–256.
- Zornberg G.L., Pope H.G. Jr. Treatment of depression in bipolar disorder: New directions for research. *Clin. Psychopharmacol.* 1993; 13: 397–408.
- Zung W.W. A self-rating depression scale. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1965; 12: 63.

ДЕФИЦИТ ВНИМАНИЯ И РАССТРОЙСТВА РАЗВИТИЯ

Д. М. Каплан, М. А. Градос, А. Л. Рейсс

Термины «дефицит внимания с гиперактивностью» и «расстройства развития» скорее описывают клинический феномен, нежели являются названием самостоятельных заболеваний. Приложено немало усилий, чтобы в рамках этих состояний выделить отдельные нозологические единицы, имеющие специфические этиологию и патогенез. Примером может служить синдром ломкой X-хромосомы, при котором часто встречаются умственная отсталость, гиперактивность и аутизм. Глава состоит из 4-х разделов, один из них посвящен ДВГ, а другие — трем категориям расстройств развития: расстройствам обучения с особым акцентом на расстройстве чтения, умственной отсталости и аутизму.

Дефицит внимания с гиперактивностью (ДВГ) — часто диагностируемое состояние, составляющее значительную долю повседневной клинической практики детских психиатров и неврологов. ДВГ нередко лечат и педиатры, которые обычно направляют больных к специалистам при неэффективности психостимуляторов. Симптомы ДВГ могут сохраняться в течение всей жизни больного, в связи с этим ДВГ можно рассматривать как расстройство развития («дизонтогенетическое расстройство»). Проявлению ДВГ у взрослых в последнее время стали уделять больше внимания, но патогенез, клиническая картина и лечение этого состояния остаются плохо изученными. Аутизм считается весьма интригующей, своего рода «потусторонней» патологией и занимает умы лучших детских и подростковых психиатров. В то же время специалисты, занимающиеся проблемой умственной отсталости, сетуют на то, что занимают сравнительно невысокое положение в профессиональном «табеле о рангах», что, вероятно, отражает положение в обществе данной группы пациентов.

Психофармакология — только одно из направлений лечения ДВГ и других расстройств развития, хотя и очень важное. Не менее важна реализация комплексного «биопсихосоциально-образовательного» подхода к лечению этих состояний, который требует совместных усилий специалистов разных специальностей. Лечение расстройств развития требует разработки новых лекарственных средств. Помимо психостимуляторов, лишь немногие препараты подверглись адекватной проверке, но появление нового поколения атипичных нейролептиков внушает некоторый оптимизм. Клинические испытания психофармакологических средств у детей идут с определенной задержкой по отношению к исследованиям у взрослых, что объясняется особой осторожностью при применении средств, формально не разрешенных к применению при том или ином состоянии.

Психофармакотерапия — действенное орудие в руках врача, владеющего современной информацией о мозговых механизмах, регулирующих поведение, и психотерапевтическими методиками, оказывающими благоприятное влияние на аффективное состояние больных и их повседневную активность. Эффективность психофармакотерапии при ДВГ и других расстройствах развития значительно усиливается, если врач искренне сочувствует своим пациентам и постоянно задает себе вопрос: «Хотел бы я, чтобы так же лечили члена моей семьи?»

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ С ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ

Дефицит внимания с гиперактивностью — поведенческий синдром, который может быть вызван различными биопсихосоциальными факторами. Основные проявления синдрома — стойкое нарушение внимания и/или гиперактивность/импульсивность. ДВГ — одно из наиболее распространенных расстройств детского возраста, выявляющееся почти у 50% детей, направляемых в медицинские учреждения (Cantwell, 1996).

Диагноз

Диагностические критерии ДВГ постоянно модифицируются. Сравнивая различные издания «Руководства по диагностике и статистике психических заболеваний» (DSM), выпускаемого Американской психиатрической ассоциацией, можно заметить, что эти изменения, прежде всего, касаются основных симптомов. Согласно DSM-IV, ДВГ подразделяют на три основных типа: 1) комбинированный тип, при котором выражены оба основных компонента: невнимательность и гиперактивность/импульсивность; 2) тип с преобладанием нарушения внимания; 3) тип с преобладанием гиперактивности и импульсивности. Выраженные симптомы должны присутствовать в течение не менее 6 месяцев и проявляться более чем в одной ситуации (дома, в школе, на работе или в других социальных ситуациях). Симптомы должны существенно затруднять жизнедеятельность больного и проявляться в возрасте до 7 лет.

Эпидемиология

Социологические исследования подтверждают, что ДВГ — наиболее распространенное психическое расстройство в детском и подростковом возрасте, выявляющееся у 5–10% учеников начальных школ. В США более 7% детей школьного возраста лечатся психостимуляторами (в основном метилфенидатом). Психостимуляторы принимают почти 25% детей, обучающихся по специальным программам. ДВГ чаще встречается у мальчиков, причем в клинических исследованиях соотношение оказывается выше (9:1), чем в эпидемиологических (4:1). Это различие может быть отчасти следствием того, что мальчиков чаще направляют к врачу, либо специфики проявления ДВГ у лиц разного пола.

Этиология

Этиология ДВГ остается неизвестной. Аналогичные клинические проявления встречаются при синдроме ломкой X-хромосомы, алкогольном синдроме плода, у детей, родившихся с очень низким весом, а также при очень редких наследственных заболеваниях щитовидной железы; но эти состояния выявляются лишь в небольшой части случаев ДВГ. Поиски этиологии ДВГ ведутся по разным направлениям с помощью генетических, нейрохимических исследований, методов структурной и функциональной нейровизуализации и т.д. Например, у больных с ДВГ отмечено уменьшение размеров передних отделов мозолистого тела. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (СПЕКТ) выявила фокальную гипоперфузию в зоне стриатума и гиперперфузию в сенсорной и сенсомоторной зонах коры. Генеалогические исследования, проводимые в последние 25 лет, показали, что ДВГ и коморбидные с ним состояния имеют тенденцию накапливаться в определенных семьях, причем вероятность наследования ДВГ колеблется от 0,55 до 0,92. В ряде исследований выявлено снижение кругооборота дофамина и норадреналина в головном мозге, однако нейрохимические процессы в мозге исключительно сложны, и попытки связать развитие ДВГ с дисфункцией какой-либо одной нейромедиаторной системы выглядят явным упрощением. Психосоциальные и внешние факторы (например, пищевые добавки или излишнее потребление сахара), по-видимому, не играют решающей роли в этиологии ДВГ (Cantwell, 1996).

Течение

Наличие гиперактивности у ребенка дошкольного возраста довольно трудно интерпретировать, поскольку здоровым детям в этом возрасте тоже свойственна повышенная подвижность. Диагностику ДВГ облегчают дополнительные симптомы: приступы ярости, агрессивные или отчаянные (без оглядки на риск) действия. В начальной школе дети с ДВГ могут не справляться с программой из-за дефицита когнитивных функций и испытывают затруднения в налаживании отношений со сверстниками. В подростковом периоде симптомы могут претерпевать как количественные, так и качественные изменения. С возрастом число симптомов уменьшается, поэтому диагностика ДВГ, возможная еще в подростковом возрасте, по мере взросления становится все более проблематичной. Например, основные симптомы ДВГ у лиц старшего возраста могут проявляться чувством внутреннего беспокойства, нетерпеливостью, а не чрезмерной моторной активностью. В подростковом возрасте больные с ДВГ часто не могут справиться с самостоятельной работой, кроме того, для них характерны рискованные авантюры, которые нередко заканчиваются несчастными случаями или дорожно-транспортными происшествиями — все это может расцениваться как дополнительные проявления ДВГ.

Описаны три возможных исхода ДВГ:

- 1) у 30% больных симптомы по мере взросления уменьшаются («отставленное созревание»);
- 2) у 40% больных симптомы сохраняются в зрелом возрасте (резидуальное состояние);

- 3) в 30% случаев к симптомам ДВГ присоединяются более серьезные психопатологические проявления, например, наркомания или антисоциальное расстройство личности («созревающий регресс»).

Проявления ДВГ могут сохраняться в течение всей жизни больного, но в настоящее время проблема ДВГ у взрослых недостаточно разработана (Wilens, Biederman, 1992; Shaffer, 1994), причем эффект психостимуляторов у взрослых оказывается переменным. У взрослых ДВГ может быть причиной социальной дезадаптации, больные вынуждены все записывать, чтобы не упустить что-то важное, не могут сконцентрироваться на каком-либо одном деле и довести его до конца, оставляя лишь незаконченные проекты, медлят с выполнением важных заданий, раздражаются вспышками гнева. Однако, по-видимому, лишь у меньшинства детей ДВГ трансформируется во взрослый вариант. Диагностика ДВГ у взрослых затрудняется также из-за частых коморбидных психических расстройств, в частности, депрессии и антисоциального расстройства личности.

Коморбидность

Примерно у двух третей учащихся начальных школ с ДВГ выявляется по меньшей мере еще одно психическое расстройство. У больных с ДВГ чаще, чем в среднем по популяции, диагностируют расстройство поведения, оппозиционное вызывающее расстройство, расстройства обучаемости, коммуникативные расстройства, тревожные и аффективные расстройства, синдром Туретта и хронические тики. Кроме того, больные часто не способны различать намеки и демонстрировать выдержку в социальных ситуациях.

Диагностика

В настоящее время диагноз ДВГ основывается исключительно на клинических данных, поскольку нет лабораторных тестов или биологических маркеров, которые могли бы его подтвердить. Основные диагностические методы: беседа с родителями, детьми, учителями, наблюдение за родителями и детьми, поведенческие оценочные шкалы, физикальное и неврологическое исследования, нейропсихологическое тестирование. Могут потребоваться отоневрологическое и офтальмологическое исследования. Во время первого визита необходимо собрать детальный анамнез жизни и заболевания. При этом важно выяснить особенности развития ребенка, динамику симптомов, перенесенные соматические или неврологические заболевания, семейные и психосоциальные факторы, способные повлиять на поведение ребенка. Те или иные отклонения расцениваются как клинически значимые только в том случае, если они выходят за рамки нормы, присущей данному возрасту и уровню интеллектуального развития.

Для сбора необходимой информации применяют различные общие и специфические оценочные (рейтинговые) шкалы. К общим шкалам, например, относится часто используемая Шкала оценки поведения детей Аченбаха (Achenbach's Child Behavior

Checklist — CBCL), которая имеет две версии — для родителей и для учителей, позволяет довольно быстро составить впечатление об особенностях поведения данного ребенка и может использоваться для скрининга. К более специфическим для ДВГ относятся шкалы, разработанные Коннорсом (Connors, Barkley, 1985): Рейтинговая шкала Коннорса для родителей (Connors Parent Rating Scale — CPRS), Рейтинговая шкала Коннорса для учителей (Connors Teacher Rating Scale — CTRS), Опросник Коннорса для учителей (Connors Teacher's Questionnaire — CTQ), Сокращенная рейтинговая шкала (Abbreviated Rating Scale — ARS). Для оценки различных проявлений ДВГ применяют также шкалу Свенсона (SNAP), шкалу деструктивного поведения Пелхама (Disruptive Behavior Disorder Scale). Специализированные нейропсихологические тесты на внимание (например, Continuous Performance Task — CPT) или память (например, Paired Associate Learning — PAL) не могут применяться изолированно для установления диагноза.

Для того чтобы избежать ложнопозитивной и ложнонегативной диагностики ДВГ, обследование должно включать в себя следующие моменты.

- 1) Тщательный опрос родителей, родственников и педагогов, участвующих в воспитании детей, с акцентом на основных симптомах ДВГ, а также с получением подробной информации об особенностях развития, успеваемости, психологических характеристиках ребенка, перенесенных заболеваниях, взаимоотношениях в семье, социальных условиях.
- 2) Беседу с ребенком, учитывающую уровень его развития, с оценкой симптомов ДВГ, а также тревожных и депрессивных проявлений, суицидальных идей, психотических симптомов.
- 3) Физикальный осмотр с выявлением патологии органов чувств (например, нарушений слуха или зрения) и очаговой неврологической симптоматики.
- 4) Нейропсихологическое исследование с выявлением «слабых» и «сильных» когнитивных функций.
- 5) Применение общих и специфических шкал для оценки ДВГ.
- 6) Оценка развития речи и языка, общей и тонкой моторики.

Диагностика ДВГ в США проводится в соответствии с критериями DSM-III, DSM-III-R и DSM-IV (табл. 5.1). Хотя они имеют некоторые различия в характеристике основных симптомов, в основном они сходны (Cantwell, 1996). В DSM-IV симптомы разделены на две группы: 1) связанные с нарушением внимания и 2) связанные с гиперактивностью и импульсивностью. В каждую из этих групп входит по 9 симптомов. Диагностика комбинированного типа ДВГ требует наличия не менее 6 из 9 симптомов в каждой группе. Тип с преобладанием нарушения внимания диагностируют при констатации не менее шести симптомов, характеризующих дефицит внимания, но не более 5 симптомов, относящихся к гиперактивности и импульсивности. Тип с преобладанием гиперактивности и импульсивностью диагностируют при наличии не менее 6 симптомов, относящихся к гиперактивности и импульсивности, но не более 5 симптомов, связанных с дефицитом внимания. В любом случае симптомы должны представлять собой существенное отклонение от состояния, характерного для детей

Таблица 5.1. Диагностические критерии дефицита внимания с гиперактивностью

А. Наличие 1-го или 2-го критерия:	
1. Не менее шести из перечисленных ниже симптомов гиперактивности и импульсивности , сохраняющиеся не менее шести месяцев в степени, вызывающей дезадаптацию, и не соответствующие уровню развития	<p>в) Неустанно бегает и карабкается в неподходящей ситуации (у подростков и взрослых возможно лишь внутреннее чувство беспокойства)</p> <p>г) Часто не способен играть в тихие игры или проводить досуг в спокойной обстановке</p> <p>д) Часто находится в постоянном движении или действуют «как заведенные»</p> <p>е) Часто излишне говорливы</p>
<i>Нарушение внимания</i>	
<p>а) Не способен сосредоточиться на деталях или делает частые ошибки по невнимательности во время учебных занятий, работы или других видов активности</p> <p>б) Часто не способен поддерживать внимание при выполнении заданий или играх</p> <p>в) Часто отвлекается при выслушивании прямо обращенной речи</p> <p>г) Часто не способен следовать инструкциям и доводить до конца выполняемые задания в школе, на работе, дома (что не обусловлено негативизмом или непониманием инструкций)</p> <p>д) Часто испытывает затруднения при организации выполнения заданий и другой деятельности</p> <p>е) Часто избегает или стремится избежать заданий, требующих длительного умственного напряжения (в школе или дома)</p> <p>ж) Часто теряет вещи, необходимые для выполнения заданий или определенной деятельности (например, игрушки, школьные принадлежности, учебники, карандаши, инструменты)</p> <p>з) Часто с легкостью отвлекается на посторонние раздражители</p> <p>и) Часто забывчив в повседневной деятельности</p>	<p><i>Импульсивность</i></p> <p>ж) Часто выкрикивает ответ, не дослушав вопрос</p> <p>з) Часто не может дождаться своей очереди</p> <p>и) Часто прерывает других или вклинивается в разговор (во время беседы или игры)</p> <p>Б. Некоторые симптомы гиперактивности, импульсивности и нарушения внимания, вызывающие дезадаптацию, проявляются в возрасте до 7 лет</p> <p>В. Дезадаптация, вызванная симптомами, проявляется в двух или более сферах (например, в школе, на работе или дома)</p> <p>Г. Имеются клинически значимые нарушения жизнедеятельности в социальной, образовательной или профессиональной сферах</p> <p>Д. Симптомы не связаны с общим расстройством развития, шизофренией или другими психотическими расстройствами. Их нельзя лучше объяснить наличием другого психического расстройства (в том числе аффективного, тревожного, диссоциативного или личностного расстройства)</p> <p>Код определяется типом расстройства:</p> <p>Дефицит внимания с гиперактивностью, комбинированный тип: если в последние 6 месяцев симптомы одновременно удовлетворяли критериям А1 и А2</p> <p>Дефицит внимания с гиперактивностью, тип с преобладающим нарушением гиперактивности если в последние 6 месяцев симптомы удовлетворяли критерию А1, но не А2</p> <p>Дефицит внимания с гиперактивностью, тип с преобладающим гиперактивностью и импульсивностью если в последние 6 месяцев симптомы удовлетворяли критерию А2, но не А1</p>
2. Не менее шести из перечисленных ниже симптомов гиперактивности и импульсивности , сохраняющиеся не менее шести месяцев в степени, вызывающей дезадаптацию, и не соответствующие уровню развития	
<i>Гиперактивность</i>	
<p>а) Частые суетливые движения руками или ногами или ерзанье на месте</p> <p>б) Часто покидает классную комнату или другие места, несмотря на то, что должен сидеть</p>	

В тех случаях (особенно у подростков и взрослых), когда на момент обследования симптомы больше не удовлетворяют в полной мере указанным критериям, констатируют частичную ремиссию.

Источник: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

с сопоставимым уровнем развития, и быть достаточно частыми и тяжелыми, чтобы нарушать жизнедеятельность ребенка.

Клиническая картина

Обычно больные с ДВГ испытывают затруднения в процессе выполнения задачи, легко отвлекаются, и зачастую кажется, что их мысли не сосредоточены на каком-то реальном действии, а витают где-то вдалеке. Они стараются избегать ситуаций, требующих сосредоточения внимания на деталях и организационных навыков, часто теряют нужные предметы и в целом отличаются забывчивостью. Гиперактивность проявляется непоседливостью, бесконечной беготней и лазаньем. Больные постоянно пребывают в движении и излишне разговорчивы. С возрастом гиперактивность может уменьшаться, проявляясь у подростков или взрослых лишь ощущением внутреннего беспокойства. Импульсивность может проявляться нетерпеливостью, невыдержанностью, неспособностью дослушать до конца ответ или дождаться своей очереди. У лиц с ДВГ часто отмечаются заниженная самооценка, повышенная ранимость при неудачах, неуживчивость, агрессивность, неумение налаживать взаимоотношения с окружающими, низкая обучаемость. Все это влечет за собой плохую успеваемость, неблагополучие в отношениях с родственниками и сверстниками. Минимальный возраст, в котором может быть диагностирован ДВГ, — 3 года. В этом возрасте ДВГ может проявляться избыточной двигательной активностью, неумным лазаньем, агрессивностью и деструктивными действиями (Greenhill, 1995).

Немедикаментозное лечение ДВГ

На выбор лечения влияют тяжесть симптомов, мнение родителей, воспитателей, школьных работников и самих детей. Он также зависит от того, насколько окружающая среда способна смягчать проявления заболевания, а также от эффективности предшествующего лечения. В настоящее время предпочтение отдается комплексному («мультимодальному») подходу, объединяющему медикаментозную терапию и методы психосоциальной коррекции. Медикаментозное и психосоциальное воздействие взаимно дополняют друг друга. Например, психосоциальная коррекция может улучшать состояние больного в тот период, когда эффект медикаментозной терапии снижается.

Разработаны различные немедикаментозные методы, в том числе предусматривающие коррекцию поведения и применяющиеся в домашних или школьных условиях. Созданы методики, предназначенные для тренинга родителей и обучающие их, например, как реагировать в непредвиденных ситуациях. Большое значение могут иметь ведение ежедневного дневника, отражающего поведение в школе и дома, а также специальная символическая система оценки поведения. По данным Cantwell (1996), тренинг родителей укрепляет их уверенность в себе, помогает ослабить проявления деструктивного поведения в домашних условиях, уменьшает напряженность в семье. Cantwell также упоминает о таких методиках, как психологическое консультирование родителей, коррекция атмосферы в школе, групповая терапия, направленная на выработку социальных навыков, индивидуальное консультирование или психотерапия, направленные на повышение самооценки, уменьшение депрессии, тревоги, усиление контроля над импульсами, совершенствование социальных навыков. Важной составляющей благоприятной школьной атмосферы является хорошо оборудованная классная комната. В школе

ребенок с ДВГ должен сидеть в непосредственной близости к учителю, чтобы меньше отвлекаться и в большей степени концентрироваться на выполнении заданий. Поведение детей с ДВГ улучшается в ситуации, когда оно четко регламентируется известными им правилами. Поощрения, замечания, перерывы в занятиях должны использоваться как в школе, так и в домашних условиях. Посещение школы имеет очень важное значение, однако оно может принимать различные формы: обучение в обычном классе, иногда дополненное индивидуальными занятиями, обучение по специальным программам, в специализированном классе или специализированной школе. Клиницисты играют важную роль в принятии решения относительно условий обучения ребенка и потребности в специальных программах.

Разработан ряд летних программ, задача которых заключается не в том, чтобы «подтянуть» детей по каким-то предметам, а в коррекции их поведения и совершенствовании их навыков общения. В США существуют группы поддержки для пациентов ДВГ и членов их семей. Положительное влияние на больных могут оказывать их старшие братья и сестры. Выпускается популярная литература для родителей, учителей и самих детей, которая содержит сведения о ДВГ, изложенные доступным языком. Оценка и коррекция психопатологических черт родителей, дисгармоничных семейных отношений усиливают действенность лечения.

Психостимуляторы в лечении ДВГ

Психостимуляторы — основной класс препаратов, применяемых при ДВГ. Из числа психостимуляторов наиболее широко используются метилфенидат (риталин), декстрамфетамин (декседрин) и пемолин (цилерт). Помимо декстрамфетамина выпускается смешанная амфетаминовая соль под названием аддерал, она содержит комбинацию рацемического амфетамина и декстрамфетамина. Популярность метилфенидата и декстрамфетамина объясняется их быстрым драматическим эффектом и низкой стоимостью. Это относительно безопасные препараты, имеющие широкое терапевтическое окно. Они оказывают положительное действие главным образом на беспокойство, гиперактивность, импульсивность, деструктивное и агрессивное поведение.

Психостимуляторы ослабляют избыточную активность в ситуации организованной деятельности, например, на занятиях в школе; они уменьшают негативизм и агрессивность, повышая управляемость, академическую успеваемость и продуктивность. Вне рамок организованной деятельности их эффект менее постоянен. Препараты улучшают взаимоотношения детей с родителями, братьями и сестрами, сверстниками, учителями, а также внутрисемейные отношения в целом. Благодаря препаратам становится возможным более продуктивное участие ребенка в некоторых формах активного досуга, например, в спортивных соревнованиях или играх.

Коморбидность

У детей с ДВГ с высокой частотой выявляются коморбидные состояния, что ставит под сомнение правомерность выделения ДВГ в отдельную нозологическую форму. В частности британские врачи более строго подходят к диагностике ДВГ, даже если используют те же самые диагностические критерии. Более того, многие британские психиатры сомневаются в том, что данное состояние можно рассматривать как

самостоятельную нозологическую единицу. Коморбидные состояния могут оказывать существенное влияние на эффективность терапии. Например, при наличии коморбидного тревожного расстройства психостимуляторы оказываются менее эффективными и чаще вызывают побочные эффекты. Хотя в целом психостимуляторы, вероятно, более эффективны, чем методы поведенческой терапии, и, по-видимому, не уступают по эффективности комбинации психостимуляторов с поведенческой терапией, эти результаты в значительной степени зависят от коморбидных состояний.

Выбор препарата

Метилфенидат обычно считается препаратом первого выбора при ДВГ, однако декстрамфетамин не менее эффективен и оказывает столь же благоприятное действие на гиперактивность, нарушение внимания, импульсивность. Хотя оба препарата, по-видимому, одинаково эффективны, присутствует фактор индивидуальной чувствительности: примерно четверть больных реагирует только на один или только на другой препарат, но не на оба. Тем не менее метилфенидат представляется несколько более предпочтительным, поскольку в большей степени уменьшает двигательную активность. В целом, психостимуляторы гораздо более эффективны, чем плацебо, которое вызывает улучшение лишь у 18% детей с ДВГ. Эффективность психостимуляторов у детей дошкольного возраста и взрослых более вариабельна.

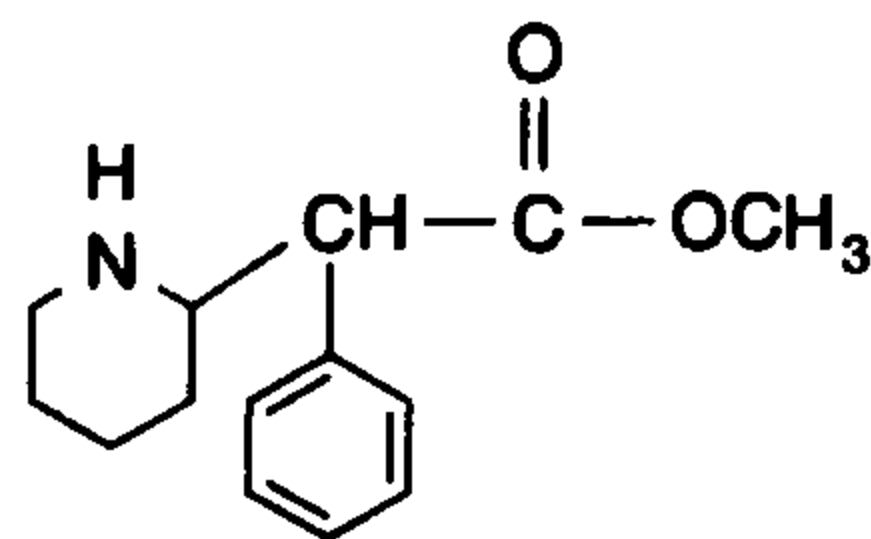
Пемолин, вероятно, менее эффективен, чем два вышеописанных психостимулятора. До последнего времени он считался препаратом третьего ряда и назначался при неэффективности метилфенидата и декстрамфетамина. Однако после недавних сообщений о случаях тяжелого токсического поражения печени с развитием печеночной недостаточности его стали применять значительно реже. Одним из претендентов на роль препарата третьего ряда является бупропион (веллбутрин), который, несмотря на известный риск снижения порога возникновения эпилептических припадков, оказывает положительное действие при ДВГ (Conners et al., 1996).

Следующей альтернативой являются трициклические антидепрессанты, в первую очередь те из них, которые в меньшей степени вызывают кардиальные побочные эффекты (нортриптилин или имипрамин) или агонисты альфа-адренорецепторов. Последние могут быть препаратом выбора у детей, имеющих тики либо указание на тики или синдром Туретта в семейном анамнезе. В настоящее время применяют два агониста альфа-адренорецепторов — клонидин (выпускается в форме таблеток и в виде кожного пластыря) и гуанфацин (выпускается только в таблетированной форме). Гуанфацин в меньшей степени вызывает седативный эффект, чем клонидин. Вслед за этим может быть рассмотрен вопрос о назначении нормотимических средств — вальпроевой кислоты, солей лития, карбамазепина. Они особенно показаны при наличии коморбидных аффективных расстройств или указаний на подобные состояния в семейном анамнезе. В отсутствие кардиальной патологии (по данным анамнеза и ЭКГ) возможно применение дезипрамина. Однако назначать его следует с осторожностью, поскольку имеются сообщения о четырех случаях внезапной смерти, связанных с его применением. Причем в трех случаях он был назначен по поводу ДВГ. Необходимо заметить, что полезность специальных диет и витаминов не доказана, более того, иногда они способны принести вред (Aman, Singh, 1988).

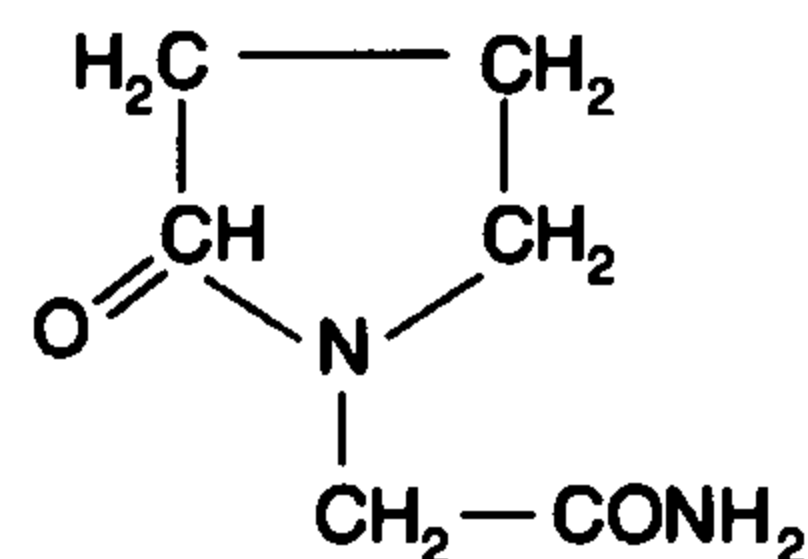
Механизм действия психостимуляторов

Психостимуляторы — симпатомиметические амины, не относящиеся к катехоламинам. Они действуют как непрямые аминергические агонисты и повышают уровень дофамина и норадреналина в синаптической щели путем блокады пресинаптического обратного захвата (Greenhill, 1995). Декстрамфетамин (декстрин) способствует высвобождению цитоплазматического дофамина и блокирует обратный захват дофамина, норадреналина и серотонина. Метилфенидат (риталин) по строению и фармакологическим свойствам подобен амфетамину, но механизм его действия несколько иной. Метилфенидат не способствует высвобождению дофамина и в большей степени блокирует обратный захват дофамина, чем норадреналина. На рис. 5.1 показано химическое строение декстрамфетамина, метилфенидата и пирацетама. Психостимуляторы хорошо всасываются в кишечнике и легко проникают через гематоэнцефалический барьер. Одновременный прием пищи улучшает их всасывание. У детей концентрация в плазме достигает пика через 2–3 ч, период полуэлиминации составляет 4–6 ч, хотя имеются значительные индивидуальные вариации. Субъективно максимальный клинический эффект наступает через 1–3 ч после приема препарата — то есть раньше, чем концентрация в плазме достигнет пика. При приеме метилфенидата концентрация в плазме достигает пика через 1–2 ч (быстрее, чем в случае декстрамфетамина), клинический эффект проявляется через 30 мин, а период полуэлиминации составляет 2,5 ч. Несколько исследований подтвердили, что эффект обычно наступает уже в фазе абсорбции. Пемолин, структурно отличающийся от других психостимуляторов, также блокирует обратный захват дофамина, хотя оказывает минимальный симпатомиметический эффект. У детей он начинает действовать столь же быстро, как и другие психостимуляторы, его концентрация в плазме достигает пика через 2–4 ч, а период полуэлиминации составляет 12 ч, что позволяет принимать его один раз в день.

Декстрамфетамин и метилфенидат улучшают выполнение нейропсихологических тестов на внимание, активность, время реакции, кратковременную память, визуальное и вербальное восприятие. Это может объясняться улучшением состояния регулирующих функций и увеличением соотношения «сигнал-шум»; благодаря этому дети лучше концентрируют внимание и меньше отвлекаются на посторонние стимулы. Подобный эффект характерен не только для пациентов с ДВГ, у здоровых детей и взрослых психостимуляторы вызывают аналогичные изменения когнитивных и поведенческих функций. Несмотря на явное улучшение нейропсихологических показателей, на фоне длительного применения психостимуляторов не отмечается существенного роста общей академической успеваемости или значительных успехов в других областях. Кроме того, не удалось показать, что психостимуляторы улучшают социальную адаптацию в долгосрочной перспективе, способствуя последующему жизненному успеху, например, обретению более престижной профессии.



2. Метилфенидат



3. Пирацетам

Рис. 5.1. Химическое строение декстрамфетамина, метилфенидата и пирацетама

Показано, что имеет место расхождение кривых «доза-эффект» в отношении различных показателей — улучшение по одному из показателей (например, отражающему гиперактивность) может сопровождаться ухудшением по другому (например, отражающему внимание). Этот феномен известен как эффект Спраге (Sprague, Sleator, 1977). Он может объясняться тем, что дозы, обеспечивающие максимальный поведенческий эффект, могут ограничивать когнитивные возможности, уменьшая гибкость когнитивных процессов. В этих случаях доза психостимулятора должна быть снижена. Отрицательное влияние на когнитивные функции особенно неблагоприятно у детей с задержкой развития, уже имеющих тенденцию к застреванию и персеверациям (Harris, 1995).

Физиологические и психофизиологические эффекты психостимуляторов

Психостимуляторы оказывают возбуждающее действие на дыхательный центр в продолговатом мозге, но не оказывают сколько-нибудь значимого влияния на частоту дыхания. Они также стимулируют ретикулярную активирующую систему, что иногда приводит к инсомнии, но, вместе с тем, может отчасти объяснить их положительное влияние на внимание и способность выполнять тесты. За счет прямого действия на сердечно-сосудистую систему возможно легкое увеличение систолического и диастолического давления, которое, однако, редко бывает клинически значимым. Психостимуляторы расслабляют гладкую мускулатуру бронхов, вызывают сокращение сфинктера мочевого пузыря, иногда — непредвиденные желудочно-кишечные расстройства. Сообщалось о способности декстрамфетамина подавлять ночную секрецию пролактина.

Побочные эффекты психостимуляторов

К наиболее частым краткосрочным побочным эффектам психостимуляторов относятся: инсомния, анорексия и снижение массы тела. Подавление аппетита, вероятно, объясняется влиянием на латеральные отделы гипоталамуса, которые опосредуют чувство насыщения. Иногда это приводит к рикошетному усилению чувства голода в вечернее время.

Хотя считается, что замедление роста при приеме психостимуляторов имеет временный характер, имеются сообщения о статистически значимом замедлении роста и прибавке веса при длительном лечении декстрамфетамином и метилфенидатом. Это обстоятельство особенно важно учитывать в тех случаях, когда больному может быть трудно примириться с возможным ограничением роста. Поскольку декстрамфетамин имеет более длительный период полуэлиминации и способен угнетать секрецию пролактина, его влияние на рост и вес может быть более значительным. Реже встречаются такие побочные эффекты, как головокружение, головная боль, тошнота, боль в животе, потливость — обычно они кратковременны и редко требуют отмены препарата. Боль в желудке, тошноту, снижение аппетита можно скорректировать снижением дозы, приемом препарата во время еды, переходом на препарат с замедленным высвобождением или назначением антацидов. Как правило, побочные эффекты редко возникают, если доза метилфенидата не превышает 1 мг/кг, а доза декстрамфетамина — 0,5 мг/кг.

Особая проблема, связанная с применением психостимуляторов, заключается в их способности провоцировать, «демаскировать» тики и синдром Туретта или вызывать их обострение. Хотя описаны случаи, когда психостимуляторы уменьшали

не только проявления ДВГ, но и тики. Другие нежелательные эффекты психостимуляторов — дисфория, «притупление» аффекта, раздражительность, особенно часто возникающие у детей с задержкой развития. Важной проблемой является возможность рикошетного усиления поведенческих симптомов на фоне прекращения действия очередной дозы или отмены препарата. В этих случаях симптоматика может становиться более выраженной, чем была до лечения. Через 5–15 ч после приема последней дозы развиваются речевое возбуждение, раздражительность, непослушание, инсомния, которые могут сохраняться полчаса и более. Рикошетное усиление поведенческих нарушений особенно часто наблюдается у детей дошкольного возраста. Это проявление можно ослабить, если назначить препарат с замедленным высвобождением или добавить в дневное время небольшую дозу метилфенидата.

К редким побочным эффектам психостимуляторов относятся: лейкоцитоз, токсический психоз с тактильными и зрительными галлюцинациями, мании, паранойя, хореоатетоз (при применении пемолина), нарушения сердечного ритма (особенно редко при приеме пемолина), гиперчувствительность, стенокардия. Предполагают, что метилфенидат может снижать порог возникновения эпилептических припадков, тогда как декстрамфетамин оказывает противоположное действие. Однако при приеме в терапевтических дозах психостимуляторы не оказывают значимого влияния на эпилептическую активность, особенно если эпилептические припадки у больного хорошо контролируются антиконвульсантами.

Но главное беспокойство вызывает опасность возникновения зависимости от психостимуляторов. Хотя эйфория, возникающая у здоровых взрослых, употребляющих психостимуляторы, у здоровых или гиперактивных детей в предпубертатном возрасте, по-видимому, не возникает. Хотя риск развития зависимости действительно существует, реализуется он преимущественно у взрослых, имеющих склонность к развитию наркомании и антисоциальное расстройство личности, причем они, как правило, вводят метилфенидат и декстрамфетамин внутривенно. Тем не менее в последнее время появились сообщения о том, что зависимость от психостимуляторов все-таки может развиваться у детей и подростков. В результате метилфенидат и декстрамфетамин были отнесены ко II классу DEA — то есть к препаратам, требующим строгой рецептурной учетности. В то же время пемолин относится к IV классу препаратов, не требующих строгой учетности. Озабоченность общественности вызвали случаи, когда психостимуляторы применялись не строго по показаниям — в частности, их назначали детям только потому, что они плохо вели себя в школе. Это привело к появлению общественного скепсиса в отношении психостимуляторов.

Противопоказания к применению психостимуляторов

Противопоказания к назначению психостимуляторов немногочисленны и включают психотические расстройства, а также тики и синдром Туретта (относительное противопоказание). Следует разграничивать синдром Туретта и легкие транзиторные тики, часто встречающиеся у детей. Как показали последние исследования, у большинства детей тики исчезают, несмотря на продолжение терапии психостимуляторами. Если этого не происходит, то для коррекции тиков назначают дополнительное средство: клонидин, гуанфацин, галоперидол или пимозид. Другими противопоказаниями яв-

ляются соматические заболевания, препятствующие приему симпатомиметиков, или наличие злоупотребления психоактивными веществами у членов семьи ребенка с ДВГ или у взрослого, лечащегося по поводу ДВГ. В последнем случае могут быть использованы пемолин (в меньшей степени вызывающий эйфорогенный эффект, чем другие психостимуляторы), бупропион или трициклический антидепрессант. Пограничное расстройство личности — еще одно относительное противопоказание к назначению психостимуляторов, поскольку они могут усиливать аффективную лабильность.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

При проведении медикаментозной терапии можно выделить несколько фаз: фаза подготовки, фаза титрования дозы, фаза поддерживающей терапии. В фазе подготовки необходимо измерить рост, вес, артериальное давление, частоту сердечных сокращений, сделать клинический анализ крови. Для количественной оценки основной и сопутствующей симптоматики широко используют рейтинговые шкалы Коннора для учителей и родителей (Connors Teachers Rating Scale — CTRS, Connors Parents Rating Scale — CPRS). Для создания шкалы гиперактивности может быть использована Стандартизированная методика оценки CTRS (Greenhill, 1995).

Критерием удовлетворительного эффекта лечения считается 25% снижение показателя общей учительской оценки гиперактивности по Опроснику Коннора для учителей (Connors Teacher Questionnaire — CTQ). Также эффект можно оценить с помощью компьютеризированного теста на длительное внимание (Continuous Performance Test — CPT), позволяющего оценить импульсивность (по числу лишних реакций, или импульсивных ошибок) или невнимательность (по числу пропущенных реакций, или инертных ошибок). Для оценки эффекта лечения широко используется и Сокращенная рейтинговая шкала (Abbreviated Rating Scale — ARS), которую могут заполнять родители или учителя. Шкала включает 10 пунктов; она проста и не требует больших затрат времени, но достаточно надежна. Максимальная оценка по шкале составляет 30 баллов.

Лабораторное исследование

Риск гепатита и печеночной недостаточности при применении пемолина требует исследования печеночных функций перед началом терапии, а затем регулярно каждые 6 месяцев. Что касается других психостимуляторов, то перед их назначением иногда проводят клинический анализ крови и ее биохимическое исследование, но если отклонений не обнаружено, то обычно нет необходимости повторять эти исследования в фазе титрования дозы и поддерживающей терапии.

Подбор дозы

Больным, никогда не принимавшим психостимуляторы, назначают метилфенидат или дексаметамфетамин, поскольку у нелеченых больных они редко оказываются неэффективными (Elia, Rapoport, 1991). Разработаны несколько вариантов подбора дозы этих препаратов (рис. 5.2).

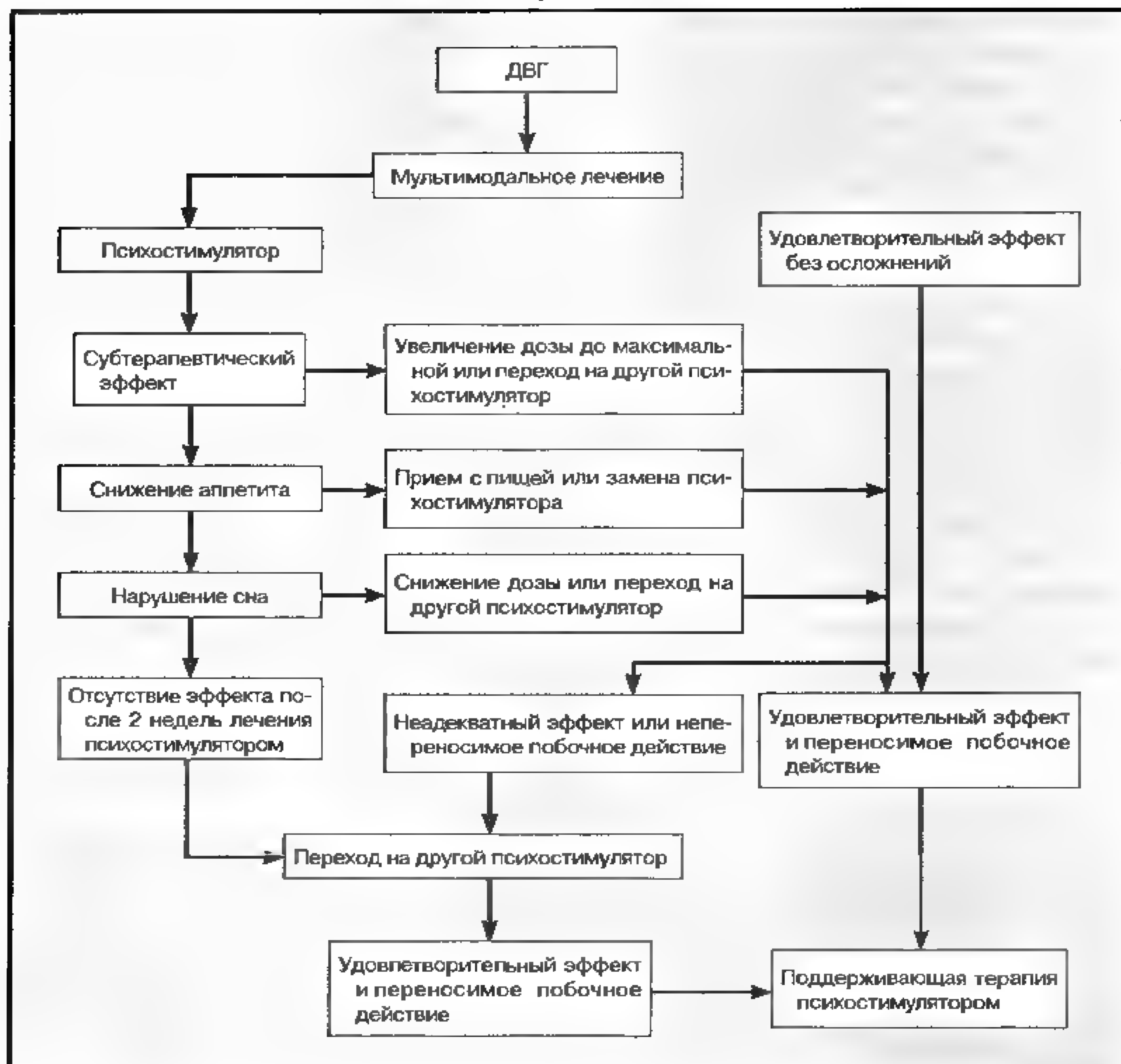


Рис. 5.2. Алгоритм лечения дефицита внимания с гиперактивностью (ДВГ)

Первый — метод ступенчатого титрования. У детей дошкольного возраста лечение метилфенидатом начинают с дозы 2,5–5 мг (которую больной должен принять в 7.30 или в 8.00 утра после завтрака). В зависимости от длительности и выраженности эффекта дозу последовательно увеличивают на 2,5–5 мг, пока не будет достигнут желаемый эффект. При необходимости вводят второй прием препарата — обычно за 30 минут до начала уменьшения эффекта утренней дозы. Благодаря второму приему эффект становится более длительным и снижается вероятность рикошетного усиления симптомов. Вторую дозу начинают титровать с величины, соответствующей половине максимального значения утренней дозы. Повышение дозы проводят с интервалами в 3–7 дней до тех пор, пока не будет достигнут желаемый эффект или не проявится побочное действие. В целом, доза может быть увеличена максимум до 10–15 мг 2 раза в день. Иногда вводят третий прием препарата (2,5–10 мг) — за 30 минут до окончания действия предыдущей дневной дозы или перед началом выполнения домашних заданий. У детей школьного возраста лечение начинают с дозы 5 мг.

Второй вариант предполагает определение дозы в соответствии с весом больного из расчета 0,3–1,2 мг/кг (предпочтительнее 0,3–0,6 мг/кг). Максимальная суточная доза — 60 мг.

Согласно третьему варианту, лечение начинают с эмпирической стартовой дозы, в случае применения декстрамфетамина и метилфенидата — 5 мг 2 раза в день (у детей старше 6 лет), при применении пемолина — 18,75 мг (в последующем его дозу еженедельно увеличивают на 18,75 мг до достижения клинического эффекта, максимально — до 75 мг/сут). Максимальная доза метилфенидата, согласно рекомендациям производителя, составляет 112,5 мг/сут. Пемолин, имеющий длительный период полужизни, можно назначать один раз в сутки, что избавляет от необходимости принимать лекарство в школе. Таким образом, к ребенку в школе не «приклеивается» ярлык больного и не возникает конфликт со школьными работниками, которые иногда возражают против приема препарата. Больным, которые никогда не принимали психостимуляторы, может быть назначена половина обычной стартовой дозы. В последние годы все чаще используется новая смешанная соль амфетамина (аддерал) благодаря большей продолжительности действия. Ее назначают 1–2 раза в день в тех же дозах, что и декстрамфетамин. Если после двух недель приема максимальной дозы декстрамфетамина или метилфенидата или пяти недель приема пемолина нет улучшения, то следует отменить препарат и повторно оценить состояние больного.

Поскольку психостимуляторы вызывают анорексию и дискомфорт в животе, их рекомендуют принимать во время еды или сразу после нее. К тому же в этом случае улучшается всасывание препарата. В зависимости от цели лечения могут быть назначены разные дозы. Например, для улучшения когнитивных функций предпочтительны низкие дозы, в то время как для нормализации поведения требуются более высокие дозы. По мере роста ребенка доза может увеличиваться соответственно увеличению веса, с наступлением пубертата дозу иногда снижают. Назначая препарат, больному и его родителям необходимо сообщить о возможных побочных эффектах и пользе, которую может принести препарат, а также о планах дальнейшей терапии на случай, если он окажется неэффективным. В карте больного нужно сделать соответствующую запись. Необходимо получить информированное согласие родителей, а также согласие самого больного, что также должно быть отражено в карте.

Нужно также предоставить детальную инструкцию, содержащую схему приема препарата, копия которой должна остаться в карте пациента. В карте должен быть отдельный лист, куда заносится информация о вновь назначенных препаратах, изменениях их дозы, отмене: это помогает отслеживать ход лечения (в том числе и страховым компаниям), а также планировать последующие мероприятия. В фазе поддерживающей терапии должен быть четко установлен график визитов к врачу, проведения обследований и лекарственных каникул. По возможности должна быть определена ориентировочная продолжительность лечения, чтобы развеять опасения родителей и воспитателей. Лечение удобно планировать с учетом графика учебного года, при этом возможные лекарственные каникулы лучше проводить в те периоды учебного года, которые наименее стрессогенны (Greenhill, 1995). Иногда после начального периода лечения доза может быть несколько снижена.

Во время регулярных визитов проводят осмотр больного, оценивают эффективность лечения, в частности, выясняют, как изменились успеваемость или взаимоотношения с окружающими, выявляют нежелательные эффекты. Одновременно проводят психологическое консультирование и образовательные беседы. Важно оценить, регулярно ли больной принимает препарат. Для этого родителей или воспитателей просят приносить использованные флаконы с препаратом и подсчитывают число оставшихся в них таблеток. Ежемесячно необходимо измерять вес, рост (результаты рекомендуется представлять графически на специальных картах роста), артериальное давление, частоту сердечных сокращений. Ежегодно рекомендуют проводить полное физикальное обследование, клинический анализ крови, исследование функции печени (при приеме пемолина это исследование проводят 2 раза в год).

Психостимуляторы можно отменить сразу, при этом каких-то осложнений обычно не возникает. Остается неясным, развивается ли толерантность к действию препаратов. Чаше наблюдается так называемая «псевдотолерантность», которая обусловлена самостоятельным прекращением приема препарата (Greenhill, 1995), хотя нельзя исключить, что в этих случаях

имеет место истощение эффекта плацебо или низкая эффективность генериков. В фазе поддерживающей терапии важно поддерживать письменный или словесный контакт с учителем или директором школы — в дополнение к тому, что их обычно просят регулярно заполнять оценочные шкалы, такие как CTPS или ARS. Оценку по этим шкалам рекомендуют проводить не реже 1 раза в 4 месяца (чаще в период замены препарата, титрования дозы или усиления симптоматики). Метилфенидат разрешен для использования у детей не моложе 6 лет, однако многие врачи применяют его в качестве средства первого выбора и у дошкольников. Имеется ограниченный опыт применения метилфенидата у взрослых, доза в этом случае составляет примерно 1 мг/кг или выше, но не более 60 мг/сут.

Лекарственные каникулы

В прошлом лекарственные каникулы рекомендовали проводить для того, чтобы компенсировать возможное при приеме психостимуляторов замедление роста. В настоящее время стало очевидным, что обучение ребенка происходит не только в школе, но и вне школы, и что психостимуляторы способны улучшать взаимоотношения больных со сверстниками и родителями. В связи с этим лекарственные каникулы не рекомендуются как стандартная процедура, и решение об их проведении принимается индивидуально. Например, некоторые родители предпочитают не давать препарат детям в выходные дни, если они относительно управляемы. Во многом это решение продиктовано широко распространенным в обществе мнением об опасности психостимуляторов, особенно связанной с риском развития лекарственной зависимости. Тем не менее раз в год препарат может быть отменен — с тем, чтобы оценить потребность в дальнейшей терапии.

Лекарственные комбинации

С психостимуляторами, особенно с метилфенидатом, часто комбинировали клонидин. Эта комбинация особенно широко применялась при нарушениях сна, первично связанных с ДВГ или вызванных психостимуляторами. Но в последние годы безопасность подобной комбинации поставлена под сомнение. Сообщалось о четырех случаях внезапной смерти детей, принимавших одновременно метилфенидат и клонидин. Тем не менее остается неясным, связан ли летальный исход с приемом того или иного препарата. С прагматической точки зрения следует воздерживаться от одновременного назначения этих препаратов, особенно у детей с патологией сердечно-сосудистой системы (иногда допускается лишь назначение клонидина на ночь для получения седативного эффекта). В открытом исследовании показана эффективность комбинации трициклических антидепрессантов и агониста α -адренорецепторов у детей и подростков с ДВГ, сочетающимся с тиками. При тиках с успехом применяют и комбинацию метилфенидата с клоназепамом. Возможно также добавление к психостимулятору трициклического антидепрессанта. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (например, флуоксетин или сертралин) также комбинируют с психостимуляторами, особенно при наличии коморбидного аффективного расстройства. Однако подобная комбинация может усилить возбуждение.

Взаимодействие с другими препаратами

Совместное применение ингибиторов МАО и стимуляторов противопоказано из-за риска тяжелого гипертензионного криза, способного привести к летальному исходу. У больных с сопутствующей бронхиальной астмой назначаемый внутрь теофиллин может вызвать сер-

дцебиение, головокружение, возбуждение, поэтому в данном случае предпочтение следует отдавать ингаляционным бронходилататорам или стероидам. Декстрамфетамин блокирует действие пропранолола и замедляет всасывание фенитоина и фенобарбитала. Метилфенидат может повышать концентрацию в крови трициклических антидепрессантов, кумариновых антикоагулянтов и фенилбутазона.

Лекарственные формы психостимуляторов. Метилфенидат выпускается в обычной таблетированной форме (по 5 и 10 мг) и в форме препарата с медленным высвобождением (таблетки по 20 мг). Обе формы эффективны, однако одна таблетка метилфенидата с медленным высвобождением, содержащая 20 мг, по-видимому, не эквивалента по эффективности двум стандартным таблеткам по 10 мг. Поэтому препарат с медленным высвобождением назначается относительно редко, несмотря на удобство применения. При его назначении суточную дозу обычно приходится повышать на 30–50%.

Декстрамфетамин выпускается в таблетках по 5 мг и в особой форме с медленным высвобождением («спансулы»), содержащей 5, 10 или 15 мг. При переходе со стандартного препарата декстрамфетамина на препарат с замедленным высвобождением нет необходимости увеличивать его дозу. Пемолин выпускается в таблетках по 18,75, 37,5 и 75 мг, а также в форме жевательных таблеток по 37,5 мг. Препарат смешанной соли амфетамина (аддерал) выпускается в таблетках по 10 и 20 мг. У детей в возрасте от 3 до 5 лет лечение этим препаратом рекомендуют начинать с дозы 2,5 мг один раз в день, у детей 6 лет и старше — 5 мг один или два раза в день.

НЕПСИХОСТИМУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ДВГ

Примерно у 25–30% больных с ДВГ психостимуляторы оказываются недостаточно эффективными (Green, 1995). У этих больных можно добиться успеха с помощью других средств, которые назначают в качестве монотерапии или добавляют к психостимуляторам для усиления их эффекта. В настоящее время нет достаточных данных для выделения отдельных вариантов ДВГ, имеющих различную этиологию и по-разному реагирующих на лечение психостимулирующими, непсихостимулирующими средствами или их комбинацией. К непсихостимулирующим средствам, используемым при ДВГ, относятся атипичный антидепрессант бупропион, агонисты α -адренорецепторов клонидин и гуанфацин, трициклические антидепрессанты (например, нортриптилин), нормотимические средства (например, вальпроевая кислота), а также нейрелептики нового поколения (например, рисперидон).

По мнению специалистов Американской медицинской ассоциации, применение непсихостимулирующих средств по показаниям, не утвержденным официально, возможно в том случае, «если это применение основывается на рациональной научной теории, экспертной оценке или данных контролируемых клинических испытаний». И далее говорится, что, «как показывает опыт, официальное подтверждение показаний отстает от новых научных знаний и публикаций». Green (1995) считает, что «назначение непсихостимулирующих средств оправдано при неэффективности психостимуляторов или при наличии научно подтвержденных данных о предпочтительности непсихостимулирующего препарата».

Бупропион — антидепрессант, относящийся к классу аминокетонов (Green, 1995). По некоторым данным, бупропион эффективен у детей и подростков с ДВГ. В одном из исследований установлено, что он также улучшает когнитивные функции у этих больных. Показано, что бупропион особенно эффективен в тех случаях, когда ДВГ сопровождается выраженными проявлениями расстройства поведения (Conners et al., 1996). К относительно частым побочным эффектам бупропиона следует отнести аллергическую сыпь, отеки, возбуждение, сухость во рту, инсомнию, головную боль, тошноту, рвоту, запоры и тремор. Реже препарат вызывает гипоманиакальное состояние.

Но наиболее серьезный побочный эффект бупропиона — эпилептические припадки. Они возникают у 0,4% взрослых больных, принимающих препарат в дозе до 450 мг/сут. При увеличении дозы их вероятность возрастает. Риск припадков выше у больных с коморбидными расстройствами пищевого поведения. Для уменьшения вероятности развития припадков рекомендуют принимать суточную дозу в несколько приемов. Возможно, что риск припадков выше и у детей с задержкой развития, однако это предположение не подтверждено данными исследований. Показано, что бупропион усиливает тики у детей с ДВГ и синдромом Туретта и, следовательно, относительно противопоказан при этом состоянии. Бупропион назначают 2–3 раза в день. Начальная доза — 37,5–50 мг 2 раза в сутки, затем постепенно увеличивают на протяжении не менее 2 недель максимально до 250 мг/сут; у подростков — до 300–400 мг/сут (Conners et al., 1996).

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Накоплен большой опыт применения трициклических антидепрессантов (ТЦА) при ДВГ. По некоторым данным, эффективность дезипрамина при ДВГ достигает 70%. До недавнего времени антидепрессанты чаще всего рассматривались как препараты второго ряда для лечения ДВГ (Green, 1995). Но в последние годы многие врачи стали реже назначать антидепрессанты — после серии сообщений о возможном кардиотоксическом эффекте препаратов (особенно частом в предпубертатном возрасте) и осложнениях, связанных с передозировкой. Многие ТЦА способны уменьшать гиперактивность, импульсивность и улучшать настроение у больных ДВГ. При коморбидном тревожном расстройстве или депрессии эффективность ТЦА выше, чем у психостимуляторов. Однако влияние этих средств на концентрацию внимания и обучение менее изучено. К тому же они нередко вызывают выраженный седативный эффект.

Как правило, у ТЦА относительно длительный период полуэлиминации, что избавляет от необходимости принимать препарат в школе. Поведение после школы и в вечернее время на фоне лечения ТЦА улучшается обычно в большей степени, чем при применении психостимуляторов. Действие ТЦА при ДВГ, по-видимому, не связано с их антидепрессивным эффектом. В связи с этим оптимальная доза ТЦА при ДВГ оказывается ниже, а эффект наступает быстрее, чем при лечении депрессии. Показано, что у больного, резистентного к одному из ТЦА, может быть эффективен другой препарат этой группы (Green, 1995).

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Фармакокинетика у детей имеет свои особенности. Из-за более низкого показателя соотношения жировой и мышечной ткани объем распределения у детей меньше, а жировые депо не столь эффективно защищают от передозировки, как у взрослых. Кроме того, метаболизм этих средств у детей происходит быстрее, чем у подростков и взрослых, что приводит к более значительным колебаниям их концентрации в крови. Поскольку ТЦА снижают порог развития эпилептических припадков, их с осторожностью следует использовать у больных эпилепсией.

У детей концентрация в плазме после приема одной и той же дозы ТЦА подвержена значительным индивидуальным вариациям. У 3–10% лиц в популяции обнаруживается генетически детерминированное снижение активности цитохрома P450 2D6, поэтому они метаболизируют ТЦА медленнее, что создает условия для достижения токсической концентрации препарата даже в том случае, если его доза не превышает 5 мг/кг (Green, 1995). Токсический эффект может проявляться дисфункцией сердечно-сосудистой и центральной нервной систем и может быть ошибочно принят за усиление симптомов заболевания. Поскольку, с одной стороны, нет четкой связи между дозой ТЦА и его концентрацией в сыворотке (Wilens, 1993), а, с другой стороны, вероятность появления потенциально опасных нежелательных явлений зависит именно от сывороточной концентрации, контроль за содержанием в крови самого препарата и его метаболитов при лечении ДВГ считается обязательным (Green, 1991). Чтобы свести к минимуму нежелательные эффекты, возникающие на пике сывороточной концентрации препарата, детям рекомендуют назначать ТЦА 2–3 раза в день (если суточная доза превышает 1 мг/кг). По этой же причине нежелательно назначение препаратов длительного действия, например, капсул имипрамина памоата (Green, 1995).

Токсические эффекты ТЦА могут проявиться в любом возрасте, но они особенно опасны у детей и подростков. Особое беспокойство вызывает возможность замедления сердечной проводимости, которое выражается в увеличении интервалов PR и QRS на ЭКГ, развитии тахикардии и других нарушений сердечного ритма, атриоventрикулярной блокады (Green, 1995). Сообщалось по меньшей мере о 5 случаях внезапной смерти у детей до 12 лет, принимавших дезипрамин. Летальный исход предположительно был связан с «пируэтной» тахикардией (*torsade de pointes*). В трех случаях смерть наступила после физической нагрузки. Четверо умерших детей были в возрасте 9 лет и младше, а пять — в возрасте 12 лет. В связи с этим перед назначением препарата, в период титрования дозы и при приеме поддерживающей дозы рекомендуют проведение ЭКГ с измерением интервала QTc. Официальные рекомендации по применению ТЦА при ДВГ требуют проведения ЭКГ перед началом лечения, при приеме дозы 3 мг/кг/сут, а также после достижения окончательной дозы, которая не должна превышать 5 мг/кг/сут. Рекомендуются следующие нормативы: интервал PR должен быть равен 210 мс, ширина интервала QRS не должна превышать исходную величину более чем на 30%, интервал QTc должен быть короче 450 мс, частота сердечных сокращений не должна превышать 130 ударов в минуту, максимальное систолическое давление должно быть равно 130 мм рт. ст., а максимальное диастолическое давление — 85 мм рт. ст. После достижения стабильного уровня препарата в крови

ЭКГ следует проводить раз в полгода. В одном из исследований показано, что у 10% детей и подростков с ДВГ, принимающих дезипрамин, выявляется неполная блокада правой ножки пучка Гиса (которая считается вариантом нормы у детей до 10 лет), увеличение интервала QRS до 120 мс и больше, а у 18% больных отмечена синусовая тахикардия до 100 ударов в минуту и выше. Однако неизвестно, повышают ли эти изменения риск осложнений, вызываемых дезипрамином.

Суточный мониторинг ЭКГ показал, что у детей, длительное время принимающих дезипрамин, существенно выше частота одиночных и спаренных преждевременных сокращений предсердий и приступов наджелудочковой тахикардии. Кроме того, у них отмечены снижение частоты синусовых пауз и узловой ритм. Тем не менее уровень дезипрамина в крови коррелировал только со спаренными преждевременными сокращениями желудочков. Поскольку парасимпатическая импульсация, следующая к сердцу, с возрастом значительно снижается, а дезипрамин способен повышать соотношение активности симпатической и парасимпатической системы главным образом у молодых больных, снижение вариабельности сердечного ритма может быть связано с повышением риска серьезных аритмий.

В 1992 году Американская академия детской и подростковой психиатрии сообщила, что риск внезапной смерти у детей 5–14 лет, принимающих дезипрамин в терапевтических дозах, примерно соответствует аналогичному риску у детей того же возраста в общей популяции — 1,5–4,2 случаев на миллион населения в год. Таким образом, вопрос остается открытым. Некоторые специалисты предлагают строго ограничить применение дезипрамина, тогда как другие находят это излишним и полагают, что причинно-следственная связь между смертельными случаями и приемом дезипрамина осталась недоказанной. Green (1995) считает, что, поскольку число случаев внезапной смерти мало, их непосредственная причина неизвестна, а также в силу того, что нет специфических изменений сердечной деятельности, которые бы имели прогностическую ценность, необходимо контролировать ЭКГ, содержание в крови препарата и его метаболитов, следя за тем, чтобы они поддерживались в пределах рекомендуемых параметров, какой бы ТЦА прописан не был. Пока не будут получены более точные данные, рекомендуется следовать этим прагматическим рекомендациям и при лечении детей предпубертатного возраста отдавать предпочтение среди других ТЦА нортриптилину и имипрамину. Кроме того, указания в семейном анамнезе на заболевания сердца следует считать относительным противопоказанием к назначению ТЦА в целом.

Трициклические антидепрессанты, наиболее часто применяемые при ДВГ

Учитывая описанный ранее риск кардиотоксичности, ТЦА в настоящее время реже применяют для лечения ДВГ. При этом преимущество многими врачами отдается нортриптилину. Wilens (1993), собравший сведения о 58 больных ДВГ, резистентных к лечению, обнаружил, что нортриптилин в средней суточной дозе 73,6 мг оказывает умеренное положительное действие у 48% больных, независимо от наличия сопутствующих состояний. В большинстве случаев «выраженного улучшения» концентрация нортриптилина в крови колебалась от 50 до 150 нг/мл. Побочные эффекты у этих

больных были легкими, и существенных изменений проводимости сердца выявлено не было. Отмечено, что нортриптилин может быть эффективным при сочетании ДВГ с синдромом Туретта или другим вариантом тиков.

Дезипрамин и имипрамин — наиболее хорошо изученные препараты, которые до недавнего времени чаще других ТЦА применялись для лечения ДВГ. В настоящее время дезипрамин по-прежнему широко используют. Показано, что в дозе менее 3 мг/кг/сут он достаточно эффективен, а вероятность кардиотоксического эффекта сведена к минимуму. Имипрамин — ТЦА, который, по-видимому, наиболее широко применяется у детей, поскольку его часто назначают при ночном энурезе. По данным ряда исследований, имипрамин эффективен как при ДВГ, так и при синдроме Туретта, но при этом отмечена высокая частота нежелательных эффектов и низкая переносимость. Амитриптилин в контролируемых испытаниях оказался эффективным у части детей, положительно влияя на гиперактивность и агрессивность как в домашних условиях, так и в школе, однако частые нежелательные эффекты, прежде всего седативный эффект, затрудняют прием препарата в требуемой дозе. У детей и подростков используют еще один ТЦА — кломипрамин. Его побочные эффекты — сонливость, сухость во рту, угнетение кроветворения, повышение риска эпилептических припадков.

ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ДВГ

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), к которым относятся флуоксетин, сертралин, пароксетин, флувоксамин, циталопрам, в настоящее время назначаются чаще, чем ТЦА, поскольку они значительно более безопасны. Они оказывают минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему и не столь опасны при передозировке (Green, 1995).

Опыт применения этих средств, в целом, невелик, однако имеются сообщения о положительных результатах лечения флуоксетином детей и подростков, страдающих ДВГ с коморбидными расстройствами или без них. Необходимы дополнительные исследования, чтобы сравнить эффективность СИОЗС с эффективностью ТЦА и бупропиона при ДВГ (Green, 1995). При лечении СИОЗС возможны такие побочные эффекты, как беспокойство, гиперактивность, поведенческая активация, инсомния, импульсивность, суицидальные идеи.

Агонисты α_2 -адренорецепторов

Агонисты α_2 -адренорецепторов клонидин и гуанфацин нередко используются для лечения ДВГ. Их эффективность в качестве монотерапии пока недостаточно изучена, но в комбинации с психостимуляторами они, по имеющимся данным, уменьшают гиперактивность, возбуждение и могут быть полезны у детей с тиками.

Клонидин — гипотензивный препарат, действие которого обусловлено стимуляцией пресинаптических α_2 -адренорецепторов и торможением высвобождения норадреналина (Hunt et al., 1991). У детей с ДВГ клонидин улучшает переносимость фрустрации, ориентацию в заданиях, ослабляет гипервозбудимость. Особенно хороший эффект отмечается в тех случаях, когда симптомы появляются в раннем возрасте: наблюдаются такие проявления, как гипервозбудимость, гиперактивность, импульсивность, расторможенность, которые сопровождаются нарушением признанных норм поведения и негативизмом (Hunt et al., 1990). В то же время клонидин мало влияет на нарушения внимания и не столь полезен при ДВГ без гиперактивности. Дозу клонидина рекомендуют повышать постепенно, начиная с 0,05 мг/сут и увеличивая ее на ту же величину каждые 3 дня до тех пор, пока она не достигнет 3–5 мкг/кг/сут. Суточную дозу клонидина назначают в 3–4 приема (Hunt et al., 1990).

Клонидин выпускают и в форме пластырей для кожного применения. В одном из исследований показано, что при переходе с перорального введения на трансдермальное суточная доза клонидина должна быть увеличена на треть. Примерно у половины больных эффективность пластыря снижается после 5 дней его ношения. Это, вероятно, связано с более низким периодом полуэлиминации у детей (4–6 ч) и подростков (8–12 ч); у взрослых он составляет 12–16 ч. Существенное клиническое улучшение при применении клонидина наступает не ранее, чем через месяц. Клонидин у детей с ДВГ может оставаться эффективным на протяжении 5 лет. При прекращении лечения клонидином его дозу следует снижать постепенно в течение 2–4 дней, чтобы избежать гипертонического криза и симптомов отмены — раздражительности, возбуждения, головной боли (Green, 1995).

Наиболее частым побочным эффектом клонидина является сонливость. Обычно она возникает через 1 ч после приема препарата и сохраняется в течение 30–60 мин. Как правило, после 3 недель лечения развивается толерантность к седативному эффекту. При применении указанных доз среднее артериальное давление снижается примерно на 10%. Примерно у 5% детей и подростков при приеме препарата возникают симптомы депрессии. Данное осложнение чаще встречается при наличии в семейном анамнезе случаев аффективных расстройств (Hunt et al., 1990), поэтому у этой категории больных не рекомендуется назначать данный препарат. ДВГ выявляют примерно у 50% больных с синдромом Туретта, причем у 20–50% из них прием психостимуляторов приводит к усилению тиков. В этой ситуации, а также во всех случаях, когда больные не переносят психостимуляторы из-за побочных эффектов, клонидин может быть препаратом выбора.

Hunt et al. (1990) сообщил об использовании комбинации клонидина и метилфенидата у детей с ДВГ, сочетающимся с расстройством поведения и оппозиционным вызывающим расстройством (ОВР), у которых отмечались нарушение общепризнанных норм поведения, негативизм, выраженная гипервозбудимость и отвлекаемость. Добавление клонидина позволяет снизить дозу метилфенидата. Это особенно полезно в тех случаях, когда метилфенидат вызывает выраженные побочные эффекты (например, рикошетную инсомнию, значительное замедление роста или снижение веса).

Гуанфацин также применяется в лечении детей и подростков с ДВГ, особенно при его сочетании с тиками. Как и клонидин, гуанфацин стимулирует α_2 -адренорецепторы и вызывает гипотензивный эффект, но отличается от него более селективным действием (Green, 1995). В отличие от клонидина, гуанфацин в большей степени действует

не на пресинаптические, а на постсинаптические α_2 -адренорецепторы в префронтальной коре. В открытом исследовании у 10 больных с ДВГ и синдромом Туретта эффективная доза гуанфацина колебалась от 0,75 до 3 мг/сут, при этом оптимальная суточная доза для большинства больных составила 1,5 мг. Хотя в целом по группе не отмечено значительного уменьшения симптомов ДВГ, у трех больных наблюдалось умеренное улучшение, а у 1 — значительное. Выраженность тиков в целом по группе достоверно снизилась. Наиболее частыми побочными эффектами были сонливость, головная боль, инсомния, головокружение, однако все они регрессировали в течение 3–4 дней. Гуанфацин может быть особенно полезен у детей и подростков, одновременно страдающих ДВГ и хроническими тиками.

Нейролептики

Большинство исследований, сравнивавших эффективность нейролептиков и психостимуляторов в лечении ДВГ, были выполнены более 20 лет назад. Причем в основном в ходе этих исследований психостимуляторы оказывались более эффективными, чем нейролептики (Green, 1991). Хотя нейролептики оказывают определенный эффект, большинство врачей воздерживаются от их применения из-за риска необратимой поздней дискинезии, нейролептического злокачественного синдрома, неблагоприятного влияния на когнитивные функции и обучаемость, обусловленного седативным эффектом (Green, 1995). Но в настоящее время полагают, что нейролептики при ДВГ оказывают минимальное влияние на когнитивные функции, если их назначать в адекватных дозах. Более того, по некоторым данным, тиоридазин может быть эффективнее психостимуляторов при ДВГ у детей с задержкой развития (Aman et al., 1991).

Тем не менее риск поздней дискинезии сдерживает применение традиционных нейролептиков при ДВГ. Однако препараты нового поколения, такие как рисперидон, для которых характерен сравнительно низкий риск развития паркинсонизма и поздней дискинезии, могут применяться при тяжелых поведенческих проявлениях ДВГ. Новый атипичный нейролептик оланзапин может реже вызывать экстрапирамидные осложнения, чем рисперидон, однако его эффективность при ДВГ необходимо подтвердить в клинических испытаниях.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Неселективные ингибиторы моноаминоксидазы фенелзин и транилципромин используют главным образом как антидепрессанты. Они могут вызывать серьезные побочные эффекты, особенно гипертонические кризы, требуют ограничения в диете тирамин-содержащих продуктов, а также делают невозможным применение большого числа лекарственных средств. В силу этого ни один из этих препаратов не рекомендуют использовать у детей и подростков (Green, 1995), хотя имеются сообщения об эффективности транилципромина при ДВГ. Поскольку селегилин (депренил) селективно блокирует МАО-В, он более безопасен и вызывает гипертонические кризы только при применении в большой дозе. Препарат чаще всего используют при сочетании ДВГ и синдрома Туретта. Селегилин выпускается в таблетках по 5 мг. Его максимальная суточная доза — 15 мг. Препарат назначают в 2 приема (утром и днем).

ПРЕПАРАТЫ ДРУГИХ ГРУПП, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ДВГ

Нормотимические средства (литий, карбамазепин и вальпроевая кислота), по-видимому, не оказывают положительного влияния на основные симптомы ДВГ, но могут быть полезны при приступах неконтролируемого поведения или циклических аффективных расстройствах (Cantwell, 1996). При идиопатическом ДВГ, не сопровождающемся другими расстройствами, неэффективны также бензодиазепины и миансерин (Green, 1995).

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ РАССТРОЙСТВ ОБУЧЕНИЯ

Адекватное обучение зависит от целого ряда факторов, включающих сохранные когнитивные функции, мотивацию, знакомство с разговорным языком, на котором проводится обучение в школе, уровень ожидаемых академических успехов, качество объяснения в классе. Низкая академическая успеваемость может оказывать неблагоприятный эффект на самооценку, приводя к социальной изоляции, исключению из полноценной культурной жизни и экономической деятельности общества.

Исторические сведения

До 40-х годов XX века академическую неуспеваемость в США связывали исключительно с умственной отсталостью, эмоциональными расстройствами, социально-культурной депривацией. Позднее академическую неуспеваемость стали объяснять неврологическими причинами и ввели неудачные термины «минимальное повреждение мозга» (отражавший гипотетическое нейроанатомическое повреждение) и «минимальная мозговая дисфункция» (отражавший гипотетическую нейрофизиологическую дисфункцию). В последующем появились термины «дизлексия» — для обозначения расстройств чтения, «дисграфия» — для обозначения расстройств письма, «дискалькулия» — для обозначения нарушений формирования математических навыков. Предполагалось, что эти расстройства имеют общую этиологию и должны иметь единую стратегию лечения. В настоящее время полагают, что каждое из этих состояний имеет самостоятельную этиологию.

Определение расстройств обучения

Согласно DSM-IV, расстройства обучения характеризуются неадекватным развитием учебных, языковых, речевых и двигательных навыков, которое не связано с явными неврологическими расстройствами, умственной отсталостью, общим расстройством развития или недостаточными возможностями образования (APA, 1994). В МКБ-10 для обозначения аналогичных состояний применяют термин «специфические расстройства развития». Расстройство обучения диагностируют, если та или иная спо-

способность индивидуума оказывается существенно ниже, чем следовало бы ожидать исходя из его возраста, уровня интеллекта или соответствующего возрасту образования. Термин «существенно» обычно предполагает не менее двух стандартных отклонений от норматива, определяемого с учетом хронологического возраста и коэффициента интеллекта (IQ).

В США педагоги часто используют термин «learning disability» — «неспособность к обучению» (Silver, 1996). Определение расстройства обучения имеет большое значение, так как определяет уровень, начиная с которого ребенок может обучаться в специализированных образовательных классах, функционирующих в соответствии с федеральной программой. Существует целый ряд различий между терминами «расстройство обучения» и «неспособность к обучению». Расстройство обучения, согласно специальному акту «Образование для всех детей-инвалидов», не включает тех детей, у которых низкая обучаемость вызвана нарушением зрения, слуха или двигательных функций, умственной отсталостью, эмоциональными расстройствами, культурными или экономическими факторами. Следовательно, многим детям, у которых на фоне диагностированной умственной отсталости выявляется неспособность к чтению, значительно более выраженная, чем следовало бы ожидать исходя из уровня их интеллекта, может быть отказано в помощи этих служб. Учитывая подобные ситуации, Федеральный комитет по неспособности к обучению предложил новое определение расстройства обучения, которое позволяет диагностировать это состояние у больных с умственной отсталостью, ДВГ, социальными или эмоциональными расстройствами.

Классификация расстройств обучения

В DSM-IV выделены следующие варианты расстройств обучения.

- 1) Расстройство чтения.
- 2) Расстройство математических способностей.
- 3) Расстройство письма.
- 4) Расстройства коммуникации.
- 5) Расстройство развития экспрессивной речи.
- 6) Смешанное расстройство рецептивной и экспрессивной речи.
- 7) Фонологическое расстройство (расстройство артикуляции).
- 8) Расстройства моторных навыков.

Поскольку подобные состояния часто сочетаются с другими расстройствами, в DSM-IV они отнесены к оси II (таблица 5.2).

Распространенность и эпидемиология расстройств обучения

Распространенность расстройств обучения остается неизвестной, прежде всего, из-за отсутствия единого определения. Согласно ориентировочным данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention),

расстройства обучения выявляются у 5–10% школьников. Среди больных преобладают мальчики в соотношении от 2:1 до 5:1, хотя это может быть результатом того, что мальчиков с расстройствами обучения, более склонных к деструктивному поведению, чаще направляют для обследования. Частоту расстройства чтения в городах США можно оценить исходя из данных обследования шестиклассников Балтиморской публичной школы, согласно которым у 28% детей показатели чтения в течение 2 и более лет были ниже нормативного уровня.

Коморбидность

У детей с расстройствами обучения могут быть коморбидные социальные, аффективные, поведенческие или неврологические расстройства. Высказывается предположение, что расстройства обучения — составная часть единого спектра неврологических расстройств (Silver, 1996). Например, расстройства обучения часто выявляются у детей, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму, страдающих детским церебральным параличом, а расстройства чтения нередко обнаруживаются у больных с эпилепсией и нейрофиброматозом. У 20–25% лиц с нарушениями обучения выявляется ДВГ, а у 30–70% больных с ДВГ — то или иное расстройство обучения. Отмечено, что детей с коморбидным ДВГ чаще направляют для обучения по специальным программам. Распространенность синдрома Туретта также значительно выше среди лиц с нарушениями обучения. Примерно у трети больных с расстройством чтения обнаруживают расстройство поведения, и наоборот.

Сверстники часто осмеивают, дразнят и изгоняют из своего круга детей с расстройствами обучения, в результате у них развиваются пассивность, депрессия, они часто предъявляют соматические жалобы. Ребенок с расстройством обучения нередко становится посмешищем для всего класса. При нарушении формирования невербальных навыков могут возникать трудности и с развитием социальных навыков, в частности с развитием способности распознавать социально значимые сигналы (например, выражение лица, тон голоса или жесты). Это расстройство обозначается как нарушение невербального обучения и может сопровождаться депрессией.

Критерии диагностики расстройств обучения

Диагностика расстройства обучения требует исключения других причин, способных вызвать сходную симптоматику. Поскольку лица с расстройствами обучения часто направляются к врачам в связи с неадекватным поведением, важно выяснить,

Таблица 5.2. Диагностические критерии расстройства чтения

А. Умение читать (определяемое индивидуальным тестированием с применением стандартизированных тестов на точность чтения и понимание прочитанного) существенно ниже, чем можно ожидать исходя из возраста данного человека, выявленного уровня интеллекта и соответствующего возрасту образования

Б. Расстройство, указанное в критерии А, значительно нарушает академическую успеваемость или повседневную деятельность, требующую навыков чтения

В. При нарушении функции органов чувств трудности чтения должны превышать тот уровень, который может быть связан с этими нарушениями

При наличии неврологического или другого общего заболевания или дисфункции органов чувств, состояние кодируют по оси III.

Источник: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

являются ли поведенческие нарушения причиной или следствием академической неуспеваемости. Но провести эту грань бывает сложно. Ниже даны некоторые рекомендации, облегчающие решение этого вопроса. Например, при нейропсихологическом обследовании ребенка с первичным аффективным расстройством обычно не выявляется парциальность дефекта с наличием «сильных» и «слабых» когнитивных способностей, которая характерна для расстройств развития. Врач должен получить информацию об успеваемости ребенка по всем преподаваемым дисциплинам, и если при обучении по каким-то из них отмечены особые трудности, подвергнуть его тщательному нейропсихологическому исследованию.

Тесты, используемые для диагностики расстройств обучения, основаны на кибернетической модели обработки информации (Silver, 1996). Согласно этой модели, выделено несколько стадий обработки информации. Вначале информация воспринимается и регистрируется, затем интерпретируется, интегрируется и запоминается для последующего воспроизведения. Наконец, индивидуум должен уметь воспроизвести информацию и передать ее другим людям. Психопедагогическое исследование оценивает состояние интеллектуальных способностей и когнитивный стиль, делая особый акцент на расхождении между интеллектуальным потенциалом и академической успеваемостью. Подобные расхождения отмечаются при оценке каждого теста. Текущий уровень школьных академических навыков измеряется с помощью стандартизированных тестов достижения. При этом следует помнить, что, по определению, у половины детей результаты выполнения этих тестов автоматически будут ниже средних показателей.

Неврологический осмотр — важная часть обследования, позволяющая, прежде всего, выявить микроочаговую симптоматику, а с другой стороны, исключить серьезную патологию центральной нервной системы. Например, при жалобе больного на головную боль необходимо специальное исследование, чтобы не пропустить редкую неврологическую патологию, например, повторные кровоизлияния из артериовенозной мальформации в области речевых зон височной доли. Часто необходимы консультации и других специалистов, например, логопеда — для уточнения характера речевых расстройств, а также специалистов по лечебной физкультуре и трудовой терапии — для проверки основной и тонкой моторики, а также сенсомоторной координации.

Важно диагностировать расстройства обучения как можно раньше, так как раннее вмешательство более эффективно и позволяет избежать психологической травмы, возникающей в последующем из-за недоразвития той или иной функции. У детей дошкольного возраста о возможном нарушении обучения могут свидетельствовать отставание в моторном и речевом развитии, недостаточное развитие мышления и других когнитивных способностей, выявляющееся в играх (Harris, 1995).

Патогенез расстройств обучения

Происхождение расстройств обучения во многом остается неясным и, вероятно, имеет мультифакториальный характер. Трудности обучения в школе могут быть связаны с дефицитом внимания, нарушениями памяти, расстройством восприятия или продукции речи, слабостью абстрактного мышления, организационными проблемами. Причиной этих расстройств могут быть также нарушения зрительного или слухового восприятия. Из-за нарушения зрительного восприятия больной бывает не в состоянии находить тонкие различия в контурах предметов,

например, не может отличать близкие по форме буквы (например, «п» и «н») и цифры (например, «6» и «9»). Возможны также затруднения при выделении фигуры из фона или установлении дистанции, что может приводить к двигательной неловкости (Silver, 1996). В некоторых случаях нарушается способность тонко дифференцировать звуки, отделять звуки от шумового фона или быстро распознавать последовательность звуков (Silver, 1996).

Даже если расстройства обучения биологически детерминированы, на их развитие и проявления оказывают воздействие социокультурные факторы. Внешние факторы, например, свойственная некоторым кварталам американских городов особая «культура бедности» (King, 1991), а также эмоциональные факторы часто служат причиной того, что дети учатся ниже своих возможностей. К таким эмоциональным факторам можно отнести особые черты личности (негативизм, нарциссизм), стремление идти наперекор ожиданиям родителей. Частота расстройств обучения выше среди поздних детей, растущих в многодетных семьях. Курение и употребление алкогольных напитков беременными женщинами связано с более высокой частотой школьных проблем у их детей. В настоящее время продолжается изучение долгосрочного влияния на плод лекарственных средств, принимаемых во время беременности. Предполагается также и аутоиммунное происхождение расстройств обучения.

Расстройства чтения

Чтение — сложный процесс, в котором можно выделить моторный, перцептуальный, когнитивный и лингвистический аспекты. Чтение невозможно без способности различать лексические образы (буквы) и трансформировать их в фонетические (звуковые) образы (Shepherd, Uhry, 1993), улавливать синтаксический строй фраз и предложений, распознавать семантическое значение слов и предложений, а также без адекватной кратковременной памяти. Расстройство чтения может быть частью более общего расстройства развития речи или более специфическим нарушением, не сопровождающимся какими-либо другими речевыми нарушениями. Существует тесная связь между навыками чтения, решения математических задач и состоянием устной речи. У детей с расстройствами чтения чаще наблюдаются нарушения артикуляции и наоборот. Дети, не способные читать, испытывают трудности и при построении беседы.

Дефект, свойственный расстройствам чтения, может сказываться в течение всей жизни человека. Трудности при чтении сохраняются даже в зрелом возрасте (особенно у мужчин). Повзрослев, лица с расстройством чтения все равно читают и произносят медленнее, чем их сверстники, они реже получают высшее образование. Тем не менее при раннем распознавании и при обучении по специальным образовательным программам возможна компенсация дефекта. Удивительно много людей искусства, знаменитых мастеров, занимающихся ручной работой, и даже писателей (например, Ганс Христиан Андерсен и Гюстав Флобер) страдали расстройствами чтения.

Патогенез расстройств чтения

Нарушение нейрофизиологических процессов. Согласно современным представлениям, расстройство чтения связано с недоразвитием базисных языковых способностей, а не с нарушениями восприятия и когнитивных функций. Обучение чтению возможно благодаря формированию двух систем: во-первых, лексической (системы зрительных образов) и, во-вторых, фонологической (системы слуховых образов) для незнакомых слов. У детей с расстройством чтения затруднен переход от одной системы к другой. В результате происходит разобщение между собственно чтением и пониманием смысла прочитанного. При расстройстве чтения возможны три варианта нарушения нейрофизиологических процессов.

- 1) Нарушается способность декодирования информации, но понимание остается сохранным.
- 2) Декодирование сохранно, но нарушено понимание (гиперлексия).
- 3) Страдают и декодирование, и понимание.

У большинства учеников с расстройством чтения нарушена способность к быстрому автоматическому декодированию, при этом чтение про себя может быть более сохранным, чем чтение вслух. Поскольку устная речь базируется на распознавании слов, она столь же часто бывает нарушена. Исследования зрительных вызванных потенциалов указывают на патологию перцептивных процессов у больных с расстройствами чтения, например, неспособность зрительных кругов обеспечить адекватное временное разрешение (Haggis, 1995). Полагают, что магноцеллюлярная система, включающая сетчатку, латеральные колленчатые тела, первичную зрительную кору, слишком медленно перерабатывает зрительную информацию, поэтому слова могут расплываться, сливаться или «выпрыгивать» со страницы. Взгляд может «срываться» со строки, что ведет к пропуску слов, затрудняет понимание текста и требует его повторного прочтения. Расстройства зрительного восприятия могут также затруднять общение с другими людьми, заставляя человека полагаться на контекст, повторение, выражение лица, чтобы понять смысл происходящего.

Генетика

Исследования свидетельствуют о значительном накоплении в отдельных семьях случаев расстройств чтения и высоком уровне конкордантности у однояйцевых близнецов. Хотя для расстройств чтения предложена модель моногенного наследования с модификацией под влиянием внешних факторов, скорее всего они представляют собой генетически гетерогенное состояние.

Нейроанатомические данные

Расстройства чтения, возможно, связаны с патологией развития определенных отделов мозга и нарушением формирования межполушарной асимметрии. У части больных выявлено отсутствие нормальной асимметрии верхней поверхности височной доли (*planum temporale*), что может нарушать формирование навыков письма и устной речи. Эта находка была подтверждена и при МРТ, выявившей отсутствие нормальной асимметрии этой области. Подобное отсутствие нормальной асимметрии отмечено и в задних отделах мозга. В других исследованиях выявлена связь фонологических аспектов расстройств чтения с врожденными аномалиями мозолистого тела. Методы функциональной нейровизуализации также дают важную информацию о патогенезе расстройств чтения у детей. Например, они выявляют более низкую, чем в норме, активацию лобных долей при выполнении тестов, требующих значительной концентрации внимания. ПЭТ выявила у мальчиков с расстройством чтения изменение перфузии в левой височно-теменной области.

У части больных выявляются небольшие корковые мальформации, например, множественные глиальные рубцы в коре, окружающей Sylvian борозду, эктопические нейроны, что, вероятно, отражает нарушение процессов миграции корковых нейронов. Эти аномалии могут возникать во внутриутробном или раннем послеродовом периодах.

Лечение расстройств чтения

Немедикаментозное лечение. Лечение расстройств чтения основаны, главным образом, на использовании немедикаментозных методов. Все виды расстройств чтения требуют строго индивидуаль-

ной специальной образовательной программы, основанной на оценке нейропсихологического профиля больного, его сильных и слабых сторон. Применяющиеся методики позволяют задействовать сохраненные когнитивные функции и возможности концептуального мышления через различные сенсорные модальности (Silver, 1996). Важно учитывать, что расстройства чтения часто сопровождаются более системными речевыми расстройствами. Применяют специальные корректирующие методики, чтение вслух, развитие письменной речи. Разработаны различные методики развития навыков чтения, однако ни одна из них не имеет явных преимуществ перед другими.

Одним из наиболее часто используемых методов лечения является синтетический алфавитный мультисенсорный подход, называемый методом Ортона—Гиллингама (Orton — Gillingham). У ученика вырабатываются ассоциативные связи между буквами и звуками, вовлекающие слуховые, зрительные, моторные аспекты устной и письменной речи. Как только удастся выработать навыки чтения и написания основных слов, предпринимаются попытки конструировать из них предложения. Обучение чтению и письму происходит параллельно с расширением речевой практики — с тем, чтобы «привязать» более слабые навыки к более сильным. Развивают также навыки экспрессивной речи и обучения. Применение новой микрокомпьютерной программы принесло многообещающие результаты у детей с расстройством речи, улучшив распознавание слов и навыки декодирования (Merzenich et al., 1996).

Школьная атмосфера может существенно облегчить трудности, связанные с этой патологией. Во-первых, следует уточнить степень требуемого вмешательства. В зависимости от тяжести расстройства, ученик может заниматься в обычном классе (при некоторой индивидуальной работе), нуждаться в ежедневных индивидуальных занятиях, занятиях в специальном классе или должен посещать специальную школу для детей с расстройствами обучения. Если ребенок занимается в обычном классе, то необходимо выделять дополнительное время для письменных заданий, корректировать ошибки произношения (не привлекая внимания одноклассников), предоставлять возможность сдавать экзамены устно, при необходимости освобождать от обучения иностранным языкам (Harris, 1995). Следует развивать компенсаторные навыки (например, умение пользоваться компьютерными программами), таланты, хобби, различные формы досуга — с тем чтобы поднять самооценку и сблизить ребенка со сверстниками. Подросткам важно помогать в планировании каникул, развивать у них навыки независимости.

Школа должна защищать ученика от негативных ярлыков и оскорблений (Harris, 1995). Учителя и родители должны вовремя распознавать признаки вторичной депрессии, тревоги, чувства неполноценности, которые требуют индивидуальной, групповой или семейной психотерапии. Неумение организовать свою деятельность, низкая самооценка, эмоциональная лабильность, неразвитые навыки общения, характерные для больных с нарушениями обучения, требуют специальной коррекции. Важно учесть, что внутри семьи больной с нарушением обучения может страдать от конкуренции с более успешными братьями или сестрами или от насмешек со стороны младших братьев и сестер.

Многим родителям, испытывающим разочарование, беспокойство или чувство вины, необходима поддержка со стороны врача и психологическая помощь. Врач должен взять на себя обязанности адвоката больного ребенка в его взаимоотношениях со школьной системой. В более старшем возрасте можно воспользоваться специальными программами в системе высшего образования. Полезна деятельность общественных групп, объединяющих родителей и отстаивающих интересы больных. В ряде изданий отражены юридические аспекты, связанные с данными расстройствами.

Фармакотерапия

Ноотропы — отдельный фармакологический класс, объединяющий средства, усиливающие познавательные функции. Ноотропы могут быть полезны в лечении когнитивных расстройств, в том числе расстройств обучения и внимания, синдромов,

связанных с органическими поражениями мозга, умственной отсталости (Conners, 1993). Вместе с тем следует отметить, что сторонники применения ноотропов часто делают излишне оптимистические заявления об эффективности этих препаратов (Conners, 1993). В связи с этим врач должен стремиться оградить больного и его семью от научно не обоснованных рекомендаций. Один из препаратов, который, возможно, оказывает некоторое терапевтическое действие, — пирацетам. Проводились исследования и различных аналогов пирацетама, например, примерацетама, однако четких доказательств их эффективности получено не было, и ни один из них не разрешен к применению у человека. Некоторые средства, используемые у взрослых для лечения нарушений памяти (например, гидергин), не оказали сколько-нибудь значимого влияния на когнитивные функции у детей. В настоящее время нет доказательств, что какая-либо специальная диета, большие дозы витаминов (мегавитамины), микроэлементы, раздельное питание эффективны в лечении расстройств обучения или позволяют усилить когнитивные функции.

Фармакотерапия коморбидных расстройств

Важно проводить лечение не только первичных расстройств обучения, но и коморбидных расстройств. Хотя психостимуляторы привели к краткосрочному улучшению у детей с расстройством чтения и ДВГ, они оказались неэффективными при лечении изолированного расстройства чтения. Тем не менее отмечено, что психостимуляторы способны улучшать письмо у детей с расстройством обучения и коморбидным ДВГ. При коморбидном тревожном расстройстве или вторичной тревоге, вызванной расстройством обучения, применялись анксиолитики, однако к существенному улучшению они не привели.

Пирацетам. Пирацетам — 2-оксо-1-пирролидинацетамид (рис. 5.1) — применяют с целью воздействия на первичный дефект, лежащий в основе расстройства чтения. Хотя первоначально препарат создавался как аналог ГАМК и предназначался для лечения укачивания, его нельзя отнести к агонистам или антагонистам ГАМК-рецепторов (Conners, 1993). Показано, что пирацетам способен снижать уровень ацетилхолина в гиппокампе, изменять содержание норадреналина в мозге, непосредственно влиять на метаболические процессы, приводя к повышению содержания АТФ (Conners, 1993). Но имеют ли эти эффекты отношение к терапевтическому действию препарата — остается неясным. Пирацетам препятствует развитию постгиппоксической амнезии. Таким образом, его действие на память может быть связано с усилением снабжения тканей кислородом (Conners, 1993). Есть также данные, указывающие, что пирацетам может облегчать обмен информацией между большими полушариями через мозолистое тело. Исследование эффекта пирацетама у взрослых с расстройством чтения показало, что он улучшает вербальное обучение. Как показывает исследование зрительных вызванных потенциалов, пирацетам облегчает процесс переработки зрительных речевых стимулов в левой теменной коре. По данным многоцентрового исследования, продолжавшегося 1 год, пирацетам у больных с расстройством чтения улучшал состояние вербальных когнитивных функций (что подтверждалось не только нейропсихологическими, а и нейрофизиологическими методами — с помощью анализа потенциалов, связанных с событиями), но при этом не оказывал существенного влияния на невербальные ког-

нитивные функции. Другое исследование, в которое были включены 257 мальчиков с расстройствами чтения, показало, что пирацетам увеличивает скорость чтения, но не влияет на точность чтения или понимание прочитанного. Однако еще в одном, более длинном многоцентровом исследовании пирацетам привел к некоторому улучшению чтения вслух, хотя и не оказал влияния на скорость чтения и обработки информации, речевые и мнестические процессы. В европейском исследовании было продемонстрировано, что пирацетам способен корригировать дефект обучения, связанный с механизмом «киндлинга». Пирацетам — безопасный препарат, не вызывающий серьезных побочных эффектов.

Таким образом, применение пирацетама открывает некоторые перспективы в лечении расстройств чтения, особенно в том, что касается улучшения идентификации слов и слогов. Но в настоящее время препарат не может быть рекомендован как единственное средство лечения расстройств чтения (Harris, 1995). Необходимы дальнейшие исследования, которые должны оценить эффективность пирацетама в качестве монотерапии или в комбинации с логопедическими методами лечения. Необходимы дополнительные исследования влияния пирацетама на скорость переработки зрительной и слуховой информации (Harris, 1995). В настоящее время нет данных о влиянии пирацетама на сопутствующие синдромы у больных с расстройствами чтения. Пирацетам разрешен к применению в Европе, Мексике, Канаде, но не в США (Conners, 1993).

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ

Психофармакотерапия умственной отсталости вступает в новую эру, характеризующуюся улучшением диагностики, пониманием ее патогенетических механизмов, расширением терапевтических возможностей.

Исследование и лечение детей и взрослых с умственной отсталостью должно быть комплексным и учитывать, как данный индивидуум учится, работает, как складываются его отношения с другими людьми. Лечебные возможности включают широкий спектр вмешательств: индивидуальную, групповую, семейную, поведенческую, физическую, трудовую и другие виды терапии. Одним из компонентов лечения является и психофармакотерапия.

Применение психотропных средств у умственно отсталых лиц требует особого внимания к юридическим и этическим аспектам. В 70-е годы международное сообщество провозгласило права умственно отсталых лиц на получение адекватной медицинской помощи. Эти права были изложены в «Декларации прав инвалидов». Декларация провозгласила «право на надлежащую медицинскую помощь» и «те же гражданские права, что и других людей». Согласно Декларации, «инвалидам должна предоставляться квалифицированная юридическая помощь, если она необходима для защиты этих лиц».

Провозглашение права умственно отсталых лиц на адекватную медицинскую помощь предполагало тесный контроль над возможными эксцессами при применении ограничительных мер, в том числе в связи с использованием психотропных средств

для подавления нежелательной активности. Суды, как правило, руководствуются положением, согласно которому меры физического или химического подавления должны применяться к человеку только при «возникновении или серьезной угрозе буйного поведения, нанесения травмы или суицидальной попытки». Кроме того, суды обычно требуют «индивидуальной оценки возможности и характера буйного поведения, вероятного эффекта препаратов на данного индивидуума и возможности альтернативных действий, носящих менее ограничительный характер» — с тем, чтобы подтвердить, что была реализована «наименее ограничительная альтернатива» (Aman, Singh, 1988). Таким образом, принимая решение об использовании психотропных средств у умственно отсталых лиц, следует тщательно взвесить возможный риск и предполагаемую пользу такого назначения. Защита интересов умственно отсталого больного осуществляется через привлечение «альтернативного мнения» (если анамнестические данные свидетельствуют об отсутствии критики и предпочтениях больного) или через так называемое «замещенное мнение» (если имеются некоторые сведения о предпочтениях индивидуума в настоящем или прошлом) (Aman, Singh, 1988).

В последние два десятилетия доктрина «наименее ограничительной альтернативы» стала актуальной в связи с данными исследований об использовании психотропных средств у умственно отсталых больных. Оказалось, что психотропные препараты назначают 30–50% больных, помещенных в психиатрические учреждения, 20–35% взрослых больных и 2–7% детей с умственной отсталостью, наблюдаемых амбулаторно. Установлено, что психотропные средства чаще назначают пожилым больным, лицам, к которым применяют более суровые ограничительные меры, а также больным с социальными, поведенческими проблемами и нарушениями сна. Пол, уровень интеллекта, характер поведенческих расстройств не влияли на частоту использования психотропных средств у умственно отсталых лиц. Следует заметить, что хотя 90% умственно отсталых лиц живут вне психиатрических учреждений, систематические исследования этого контингента больных проводятся крайне редко.

Сопутствующие психические расстройства у больных с умственной отсталостью

У детей и взрослых с умственной отсталостью часто выявляются сопутствующие психические расстройства. В целом, у 50% лиц с умственной отсталостью диагностируются те или иные психические расстройства, требующие лечения. Высокая распространенность психических расстройств у этой категории больных объясняется различными факторами: первичным заболеванием, генетической предрасположенностью, социальной неустроенностью, неблагоприятной семейной обстановкой. Предполагается, что у лиц с легкой умственной отсталостью возникают те же психические расстройства, что и у лиц без умственной отсталости, тогда как при умеренно выраженной или тяжелой умственной отсталости развиваются более специфичные расстройства поведения, общие расстройства развития (Bregman, 1996). Выявление характера поведенческих нарушений имеет решающее значение для выбора эффективной терапии. Точная диагностика невозможна без получения информации от родителей, учителей, работодателей, родственников. Для установления исходного

уровня и отслеживания динамики состояния больных рекомендуют использовать стандартизированные оценочные шкалы.

Критерии диагностики и оценочные шкалы при умственной отсталости

Хотя психические расстройства, сопровождающие умственную отсталость, часто трудно охарактеризовать, эффективное лечение невозможно без их четкой идентификации (Feinstein, Reiss, 1996). Для оценки эффективности медикаментозного лечения рекомендуют использовать рейтинговые шкалы, предполагающие оценку поведения больного по результатам наблюдения за ним (таблица 5.3). Например, для оценки эффективности лекарственного средства можно использовать Шкалу оценки неадекватного поведения у негоспитализированных пациентов (Aberrant Behavior Checklist-Community Version — ABC-CV). Шкала позволяет на основе информации, полученной от наблюдающих больного лиц, количественно оценить выраженность основных, «статусных» симптомов. Для оценки гиперактивности и нарушений внимания применяют шкалу Коннора. Например, эта шкала была использована для оценки эффективности метилфенидата при дефиците внимания с гиперактивностью у больных с умственной отсталостью (Handen et al., 1992). Особые трудности вызывает оценка у больных с умственной отсталостью аффективных расстройств, таких как тревога или депрессия. Для этого применяют специальные методики, например, Психопатологическую шкалу для умственно отсталых взрослых (Psychopathology Inventory for Mentally retarded adult — PIMRA), Краткую шкалу неадаптивного поведения Рейсса (Reiss Screen for Maladaptive Behavior), Шкалу оценки эмоциональных расстройств (Emotional Disorders Rating Scale-DD) (Feinstein et al., 1988).

При планировании лечения больных с умственной отсталостью большое значение имеют выявление и коррекция сопутствующих психических расстройств — большой депрессии, биполярного расстройства, тревожных расстройств, общего расстройства

Таблица 5.3. Примеры шкал, используемых для оценки психопатологических изменений при умственной отсталости

Шкалы	Источник информации	Показания
Шкала оценки неадекватного поведения у негоспитализированных пациентов (Aberrant Behavior Checklist-Community Version — ABC-CV) (Aman, 1985)	Лицо, непосредственно осуществляющее уход	Оценка статусных симптомов (чувствительных к лекарственным средствам)
Оценочные шкалы Коннора (Goyette, 1985)	Родитель или преподаватель	Оценка гиперактивности и нарушения внимания
Психопатологическая шкала для умственно отсталых взрослых (Psychopathology Inventory for Mentally retarded adult — PIMRA) (Senatore, 1985)	Лицо, непосредственно осуществляющее уход, или самооценка	Общие диагностические цели
Шкала оценки эмоциональных расстройств (Emotional Disorders Rating Scale — DD) (Feinstein et al., 1988)	Лицо, непосредственно осуществляющее уход	Оценка общих аффективных и поведенческих синдромов

развития. Специальная терапия необходима при аутоагрессивных или агрессивных действиях, приступах возбуждения.

Умственная отсталость при наследственных заболеваниях

Умственная отсталость — неспецифическое состояние, которое диагностируется в соответствии с критериями DSM-IV (табл. 5.3). Ее причиной могут быть различные наследственные и приобретенные заболевания, многие из которых имеют характерные поведенческие проявления («поведенческие фенотипы»). К числу наследственных заболеваний, вызывающих умственную отсталость и характерные поведенческие нарушения, следует отнести синдромы ломкой X-хромосомы, Тернера, Ретта, Дауна, Вильямса, Прадера—Вилли, Леша—Найхана, Лоу и др.

Синдром ломкой X-хромосомы. В основе заболевания лежит мутация в виде увеличения числа повторов тринуклеотида ЦГГ (*цитозин-гуанин-гуанин*) в промоторной зоне FMR1 на длинном плече X-хромосомы (Xq27.3). Мужчина-носитель передает предмутацию своим дочерям (но не сыновьям). Увеличение числа повторов ЦГГ с развитием «полной» (вызывающей болезнь) мутации происходит в процессе мейотического цикла у женщины. Полная мутация характеризуется гиперметилическим промоторной зоны FMR1 и увеличением числа повторов ЦГГ от нескольких сотен до многих тысяч. Каждый ребенок, рожденный женщиной-носителем, имеет 50%-ный риск получить несущую мутацию ломкую X-хромосому, которая может, не проявляясь клинически, передаваться через ряд поколений, прежде чем появится ребенок с клиническими проявлениями данного синдрома. В развернутой форме заболевание проявляется у мальчиков. К характерным фенотипическим чертам заболевания относятся умственная отсталость, удлиненное узкое лицо с оттопыренными ушами, массивной нижней челюстью и высоким выступающим лбом, готическое небо, косоглазие, низкий мышечный тонус, плоскостопие, макроорхизм. Кроме того, часто наблюдаются стереотипии в виде взмахов руками или обкусывания ногтей, необычное изменение речи, характеризующееся быстрым флуктуирующим говором, повторением отдельных звуков, слов или фраз. Часто отмечаются также нарушения внимания, гиперактивность, задержка моторного развития, фобическое избегание общения со сверстниками или незнакомыми людьми, но при этом устанавливаются вполне нормальные взаимоотношения с лицами, осуществляющими уход за ними.

Отведенный взгляд — привлекающий внимание признак, часто наблюдающийся у больных мальчиков. У лиц женского пола наблюдается более легкая форма заболевания, которая характеризуется симптомами ограничительного поведения или социальной фобией (Freund, 1993), а также затруднениями при обучении, расстройством развития математических способностей и дефицитом внимания. При этом коэффициент интеллекта (IQ) часто остается в пределах нормы. Таким образом, синдром ломкой X-хромосомы может сопровождаться симптомами тревоги, нарушением внимания, гиперактивностью, стереотипиями, иногда аффективными расстройствами.

Синдром Тернера. Синдром Тернера (Шерешевского—Тернера) — хромосомное заболевание, проявляющееся у женщин низкорослостью и бесплодием и возникающее вследствие полного или частичного отсутствия одной из X-хромосом. При нейроп-

сихологическом исследовании у этих лиц выявляются затруднения при выполнении тестов на зрительно-пространственные функции и решении невербальных задач. В поведении у больных проявляются черты незрелости, гиперактивность, «нервность». У них складываются плохие отношения со сверстниками, отмечаются трудности при обучении, нарушения внимания.

У больных с синдромом Тернера на протяжении уже нескольких десятилетий проводят замещающую терапию эстрогенами, способствующую развитию вторичных половых признаков и поддержанию трофики тканей, в том числе костной. Эстрогенная терапия оказывает положительное влияние и на самооценку больных. Для ускорения роста у больных синдромом Тернера недавно предложено использовать соматотропный гормон.

Синдром Дауна. Заболевание впервые описано Джоном Ленгдоном Дауном (John Langdon Down). В 95% случаев заболевание связано с трисомией по 21-й хромосоме. Оно характеризуется наличием складки в области внутреннего угла глаза (эпиканта), уплощением спинки носа, наличием единственной поперечной ладонной борозды, снижением мышечного тонуса, патологией сердца. Больные с синдромом Дауна обычно общительны и могут вступать в контакт с окружающими. Тем не менее у них выявляются выраженный дефицит коммуникативных способностей, проявляющийся в повседневной деятельности, нарушение развития социальных навыков, слабое развитие экспрессивной речи (при большей сохранности рецептивного аспекта речи). Однако основной причиной социальной дезадаптации больных является рано развивающаяся деменция. Кроме того, у больных могут наблюдаться дискинезии и аффективные расстройства.

Синдром Вильямса. Синдром Вильямса — наследственное заболевание, характеризующееся делецией одного или нескольких генов в локусе, кодирующем эластин (7q11.23), или вблизи него. Для заболевания характерны «лицо эльфа», патология сердечно-сосудистой системы, высокое артериальное давление, повышение уровня кальция в крови, изменения поведения. Весьма характерен внешний облик больных — миндалевидные глаза, овальной формы уши, полные губы, маленький подбородок, узкое лицо, большой рот.

Больные с синдромом Вильямса довольно легко вступают в контакт со взрослыми, но при этом их отношения остаются поверхностными. Нередко наблюдаются нарушения внимания, повышенная тревожность, плохие отношения со сверстниками, нарушение развития зрительно-пространственных и двигательных навыков. Кроме того, выявляются признаки аутизма, задержка психомоторного и речевого развития, гиперчувствительность к звукам, необычные пищевые пристрастия, персеверативные действия.

Синдром Прадера—Вилли вызывается микроделецией на 15-й хромосоме (локусы 15q11 и 15q13), которую больной наследует от отца. Заболевание впервые описано в 1956 году Прадером (Prader) как синдром, характеризующийся ожирением, низкорослостью, крипторхизмом, умственной отсталостью. Другие признаки этого состояния — обсессивные мысли, касающиеся пищи, компульсивное пищевое поведение, массивное туловище, недоразвитие половых признаков, низкий мышечный тонус.

У лиц с синдромом Прадера—Вилли наблюдаются задержка речевого и моторного развития, трудности обучения. Выражены нарушения пищевого поведения, которые включают кражу и запасание пищевых продуктов, обжорство с беспорядочным поглощением различных видов пищи. Часто наблюдаются нарушения сна, раздражительность, вспыльчивость, повышение болевого порога. Для этого заболевания характерен также широкий спектр стереотипных действий, в том числе расчесывание кожи, обкусывание ногтей, ковыряние в носу, обкусывание губ, выдергивание волос.

Синдром Леша—Найхана наследуется как сцепленное с X-хромосомой рецессивное заболевание и проявляется только у мальчиков. Он связан с врожденным нарушением пуринового обмена из-за отсутствия гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы. Заболевание характеризуется повышением уровня мочевой кислоты (гиперурикемией), нарушением функции почек, артралгиями, хореоатетозом, спастичностью, аутоагрессивными действиями, умственной отсталостью.

Для синдрома Леша—Найхана особенно характерны непрерывные выраженные самоповреждающие действия. Они довольно вариабельны, что, по-видимому, связано с внутренними импульсами, а не внешними влияниями. Больные часто не в состоянии затормозить собственные самоповреждающие действия, однако, предчувствуя их начало, они иногда просят окружающих сдержать их. Агрессия против других лиц при этом заболевании может быть выражена в той же степени, что и аутоагрессивные действия. Исследования показали, что снижение уровня стресса, удаление зубов и физические меры сдерживания, которые часто пытаются применять для борьбы с аутоагрессивными действиями, имеют малую эффективность. Тяжесть аутоагрессивных действий обычно не меняется со временем. Исход в определенной мере зависит от возраста начала.

Создание лабораторной модели синдрома Леша—Найхана позволило лучше понять патогенез аутоагрессивных действий. У трансгенных мышей с дефицитом гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферы не выявлялось какой-либо неврологической дисфункции. Тем не менее после назначения 9-этиладенина — нейротропного препарата, действующего в базальных ганглиях, у этих животных появилось аутоагрессивное поведение. Исследования с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) выявили значительное снижение численности дофаминергических нервных окончаний и тел дофаминергических нейронов в головном мозге. По-видимому, дофаминергическая дисфункция, имеющая системный характер и связанная с нарушением созревания мозга, играет важную роль в развитии характерных психических расстройств. Регулярное введение здоровым взрослым мышам ингибитора обратного захвата дофамина провоцирует у них появление аутоагрессивных действий, которое по времени совпадает с 30%-ным снижением концентрации дофамина в стриатуме, с повышением крутооборота серотонина и значительным увеличением синтеза субстанции Р и нейрокинина А. В этом случае аутоагрессивное поведение можно блокировать введением антагонистов дофаминовых D1- или D2-рецепторов. С этими данными согласуются сообщения об эффективности рисперидона при синдроме Леша—Найхана.

Синдром Корнелии де Ланге. В 1933 г. Корнелия де Ланге, датский педиатр, описала двух детей, имевших сходные симптомы: низкий вес при рождении, замедленный

рост, низкорослость, микроцефалия, тонкие сросшиеся брови (синофрис), длинные ресницы, маленький вздернутый нос, тонкие вывернутые губы. Кроме того, у больных могут выявляться гипертрихоз, маленькие кисти и стопы, частичное сращение второго и третьего пальцев стоп (синдактилия), искривление мизинца на кистях, гастроэзофагальный рефлюкс, эпилептические припадки, пороки сердца, волчья пасть, патология кишечника, затруднения при кормлении.

Большинство больных с синдромом Корнелии де Ланге имеют умеренно выраженную или тяжелую умственную отсталость. Хотя тип передачи этого заболевания окончательно не установлен, у потомства больных с легкими проявлениями синдрома может отмечаться развернутая форма заболевания. В поведении проявляются черты, свойственные больным аутизмом, такие как бедность мимического выражения эмоций, аутоагрессивные действия, стереотипии, приятные ощущения при вестибулярной стимуляции или порывистых движениях.

Синдром Лоу. Окулоцереброренальный синдром Лоу — сцепленное с X-хромосомой заболевание, характеризующееся врожденной катарактой, когнитивными нарушениями, дисфункцией почечных канальцев. При этом заболевании часто наблюдаются такие формы неадекватного поведения, как упрямство, гиперактивность, вспыльчивость, стереотипии.

Психотропные препараты и умственная отсталость

Поскольку лицам с умственной отсталостью для контроля поведения на длительный срок часто назначают психотропные препараты, а нередко и их комбинацию, крайне важно учитывать кратковременные и долговременные эффекты этих средств — с тем, чтобы выбирать наиболее безопасные из них (Baumeister et al., 1993). В первую очередь это касается нейролептиков, которые особенно часто используются у этой категории больных и нередко вызывают серьезные побочные эффекты, в том числе необратимую позднюю дискинезию. Хотя нейролептики позволяют контролировать неадекватное поведение за счет подавления поведенческой активности в целом, они также способны избирательно тормозить стереотипии и аутоагрессивные действия. Для уменьшения аутоагрессивных действий и стереотипий применяют также опиоидные антагонисты и ингибиторы обратного захвата серотонина. Нормотимические средства — соли лития, вальпроевая кислота (депакин), карбамазепин (финлепсин) — полезны в коррекции циклических аффективных нарушений и вспышек ярости. Бета-адреноблокаторы, например, пропранолол (анаприлин), бывают эффективны в лечении агрессии и деструктивного поведения. Психостимуляторы — метилфенидат (риталин), декстрамфетамин (декседрин), пемолин (цилерт) — и агонисты α_2 -адренорецепторов, например, клонидин (клофелин) и гуанфацин (эстулик), оказывают положительный эффект при лечении у лиц с умственной отсталостью синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (табл. 5.4).

Комбинированное лечение нейролептиками, антиконвульсантами, антидепрессантами и нормотимиками чревато проблемами, связанными с фармакокинетическим и фармакодинамическим взаимодействием. Поэтому прежде чем назначать комбинацию лекарственных средств, врач должен осведомиться о возможности лекарствен-

Таблица 5.4. Диагностические критерии умственной отсталости

А. Значительное снижение интеллектуальных функций: при выполнении тестов на интеллект значение IQ не превышает 70 (у детей раннего возраста — клинически явное снижение интеллектуальных функций)
Б. Сочетание дефицита или нарушения адаптации (то есть соответствие поведения человека возрастным нормативам в данной культурной группе) не менее чем в двух из следующих сфер: общение, уход за собой, жизнедеятельность в домашних условиях, социальные/межличностные навыки, использование общественных ресурсов, автономное целенаправленное поведение, функциональные академические навыки, работа, досуг, здоровье, безопасность
В. Начало в возрасте до 18 лет
<i>Код зависит от степени тяжести, отражающей уровень интеллектуальных расстройств:</i>
Легкая умственная отсталость
IQ от 50–55 до примерно 70
Умеренная умственная отсталость
IQ от 35–40 до 50–55
Тяжелая умственная отсталость
IQ от 20–25 до 30–35
Глубокая умственная отсталость
IQ ниже 20–25
Умственная отсталость без уточнения тяжести: при наличии достаточных оснований для диагностики умственной отсталости, но в отсутствие данных стандартных тестов на интеллект (например, при невозможности их проведения из-за тяжести состояния, нежелания больного или младенческого возраста)

Состояние кодируется по оси II.

Источник: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

ного взаимодействия в справочниках или других источниках информации. Следует подчеркнуть, что нередко больные длительно принимают ненужные препараты, отмена которых не оказывает неблагоприятного влияния на их состояние, но позволяет избежать побочных эффектов этих лекарственных средств.

Умственная отсталость и аутоагрессивные/агрессивные действия

Аутоагрессивные (самоповреждающие) действия у лиц с умственной отсталостью часто заключаются в постоянных ударах головой о стену, укусах, ударах по себе. Возможны и другие виды аутоагрессивных действий — царапание, сжимание конечностей, падение на пол. Аутоагрессивные действия выявляются примерно у 5–15% больных умственной отсталостью и нередко именно они являются поводом для помещения больных в специализированные психиатрические учреждения. Поскольку эти действия часто имеют много причин, при исследовании больного нужно оценить влияние на них внешних, медицинских и психологических факторов. Первоначальное исследование должно включать функциональный анализ поведенческих детерминант с использованием сокращенных форм. Сопутствующие соматические заболевания

часто провоцируют аутоагрессивные действия, особенно при невозможности сообщить о своем физическом дискомфорте.

Агрессивность по отношению к другим людям часто сопутствует самоповреждающим действиям, но может встречаться и независимо от них. Иногда наблюдаются своеобразные колебания между проявлениями агрессии и аутоагрессии, когда усиление одних сопровождается ослаблением других.

Нейролептики. Для подавления деструктивных действий применялись многие психотропные средства, но ни одно из них не было столь же эффективным, как нейролептики. Эффективность нейролептиков может объясняться ролью гиперактивности дофаминергических систем мозга в патогенезе аутоагрессивных действий. Клинические испытания хлорпромазина (аминазина), тиоридазина (сонапакса), рисперидона (рисполепта) продемонстрировали способность всех этих препаратов сдерживать деструктивные действия. Открытые испытания флуфеназина (модитена) и галоперидола также продемонстрировали их эффективность в коррекции аутоагрессивных (самоповреждающих) и агрессивных действий. Тем не менее агрессивность может не реагировать в той же мере, как самоповреждающие действия, на лечение нейролептиками. Возможно, при аутоагрессивных действиях более важны внутренние, нейробиологические факторы, тогда как агрессивность в большей степени зависит от внешних факторов.

Основная опасность при использовании нейролептиков заключается в относительно высокой частоте экстрапирамидных побочных эффектов. По данным различных исследований, примерно у одной или двух третей больных с умственной отсталостью выявляются признаки поздней дискинезии — хронической, иногда необратимой орофациальной дискинезии, обычно связанной с длительным приемом нейролептиков. В то же время показано: у значительной части (в некоторых исследованиях — у трети) больных с умственной отсталостью насильственные движения, напоминающие позднюю дискинезию, возникают в отсутствие нейролептической терапии. Это свидетельствует о том, что для данной категории больных характерна высокая предрасположенность к развитию поздней дискинезии. Вероятность развития поздней дискинезии зависит от длительности лечения, дозы нейролептика, возраста больного. Эта проблема особенно актуальна в связи с тем, что примерно 33% детей и взрослых с умственной отсталостью принимают нейролептики. Паркинсонизм и другие ранние экстрапирамидные побочные эффекты (тремор, острая дистония, акатизия) выявляются примерно у трети больных, принимающих нейролептики. Акатизия характеризуется внутренним дискомфортом, заставляющим больного находиться в постоянном движении. Она возникает примерно у 15% больных, принимающих нейролептики. Использование нейролептиков несет в себе риск и злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС), встречающегося редко, но способного привести к летальному исходу. Факторы риска ЗНС — мужской пол, применение высокопотенциальных нейролептиков. По данным недавнего исследования, смертность среди умственно отсталых лиц при развитии ЗНС составляет 21%. В тех случаях, когда больным с умственной отсталостью прописываются нейролептики, обязательна динамическая оценка возможных экстрапирамидных расстройств до начала лечения и в процессе лечения с помощью специальных шкал: Шкалы патологических непроизвольных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale — AIMS), Системы идентификации дискинезий

(Dyskinesia Identification System Condensed User Scale — DISCUS, Шкалы акатизии (Acathisia Scale — AS). Атипичные нейролептики, такие как клозапин и оланзапин, реже вызывают экстрапирамидные побочные эффекты, однако их эффективность у умственно отсталых лиц должна быть подтверждена в контролируемых клинических испытаниях. Следует также напомнить, что хотя клозапин является эффективным нейролептиком, он способен вызвать агранулоцитоз и эпилептические припадки. Оланзапин, сертиндол, кветиапин и зипразидон — новые атипичные нейролептики, которые в будущем, несомненно, станут использоваться для лечения умственно отсталых больных, поскольку более безопасны, чем традиционные нейролептики.

В то же время недавно появилась альтернатива нейролептикам в виде селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и нормотимических средств, однако их применение требует более четкого выявления структуры психических расстройств. Эти препараты могут уменьшать потребность в нейролептиках при лечении самоповреждающих действий и агрессивности.

Нормотимические средства. К нормотимическим средствам относятся препараты лития, карбамазепин (финлепсин), вальпроевая кислота (депакин). Выраженная агрессивность и самоповреждающие действия успешно поддаются лечению литием даже в отсутствие аффективных расстройств. Применение лития привело к уменьшению агрессивных и аутоагрессивных действий, как по данным клинического впечатления, так и по результатам оценочных шкал, практически во всех клинических испытаниях. Другие нормотимические средства (карбамазепин, вальпроевая кислота) также могут подавлять самоповреждающие действия и агрессивность у лиц с умственной отсталостью, однако их эффективность необходимо проверить в клинических исследованиях.

Бета-адреноблокаторы. Пропранолол (анаприлин) — блокатор бета-адренорецепторов — может ослаблять агрессивное поведение, связанное с повышенным адренергическим тонусом. Препятствуя активации адренорецепторов норадреналином, пропранолол уменьшает хронотропный, инотропный и вазодилататорный эффекты этого нейромедиатора. Торможение физиологических проявлений стресса может само по себе ослаблять агрессивность. Поскольку у больных с синдромом Дауна уровень пропранолола в крови оказался более высоким, чем обычно, биодоступность препарата у этих больных в силу определенных причин может быть повышена. Хотя сообщалось о способности пропранолола успешно подавлять импульсивные вспышки гнева у некоторых умственно отсталых лиц, этот эффект пропранолола должен быть подтвержден в контролируемых испытаниях.

Антагонисты опиоидных рецепторов. Налтрексон и налоксон — антагонисты опиоидных рецепторов, блокирующие эффекты эндогенных опиоидов, — используются в лечении аутоагрессивных действий. В отличие от налтрексона, налоксон выпускается в форме для парентерального введения и имеет более короткий $T_{1/2}$. Хотя ранние открытые исследования антагонистов опиоидных рецепторов продемонстрировали уменьшение аутоагрессивных действий, в последующих контролируемых испытаниях их эффективность не превышала эффективность плацебо. Возможность развития дисфории и отрицательные результаты контролируемых исследований не позволяют

считать этот класс препаратов средством выбора при аутоагрессивных действиях. Но, как показывает клинический опыт, в некоторых случаях указанные средства могут быть полезными.

Ингибиторы обратного захвата серотонина. Сходство аутоагрессивных действий со стереотипиями может объяснить положительную реакцию ряда больных на ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как кломипрамин (анафранил), флуоксетин (прозак), флувоксамин (феварин), сертралин (золофт), пароксетин (паксил), циталопрам (ципрамил). Самоповреждение, агрессия, стереотипии, поведенческие ритуалы могут уменьшаться под влиянием флуоксетина, особенно если развиваются на фоне коморбидных компульсивных действий (Bodfish, Madison, 1993). Аналогичные результаты (уменьшение аутоагрессивных, ритуальных действий и персевераций) были получены и при применении кломипрамина. Испытания с двойным слепым контролем позволят определить, полезны ли эти средства у всех больных с аутоагрессивными действиями или же они помогают только при наличии коморбидных компульсивных/персеверативных действий. Поскольку эти средства способны вызывать возбуждение, их применение может быть ограничено лишь лечением этого синдрома.

Умственная отсталость и аффективные расстройства

Последние достижения в диагностике депрессии и дистимии у умственно отсталых лиц позволяют лечить эти состояния более специфичными средствами. Тем не менее реакция на антидепрессанты у умственно отсталых лиц вариабельна. При применении антидепрессантов часто возникают дисфория, гиперактивность, изменения поведения. В ретроспективном обзоре реакции на трициклические антидепрессанты у умственно отсталых взрослых только у 30% больных отмечен значительный положительный эффект, причем такие симптомы, как возбуждение, агрессия, самоповреждающие действия, гиперактивность, вспыльчивость, остались в основном без изменения.

Более предсказуемой была реакция на нормотимические препараты при циклических аффективных расстройствах у больных с умственной отсталостью. Хотя известно, что литий нарушает транспорт натрия в нервных и мышечных клетках и влияет на метаболизм катехоламинов, механизм его действия на аффективные функции остается неясным. При лечении препаратами лития следует регулярно контролировать уровень этого иона в крови, проводить клинический анализ крови и исследование функции щитовидной железы. Одно плацебо-контролируемое и несколько открытых исследований эффективности лития при биполярном расстройстве у лиц с умственной отсталостью принесли обнадеживающие результаты. Побочные эффекты препаратов лития включают желудочно-кишечные расстройства, экзему, дрожание.

Вальпроевая кислота (депакин) и дивальпроекс натрия (депакот) обладают противосудорожным и нормотимическим действием, что может быть связано с влиянием препарата на уровень ГАМК в мозге. Хотя описаны случаи токсического влияния вальпроевой кислоты на печень, обычно они наблюдались в раннем детском возрасте, в первые шесть месяцев лечения. Тем не менее перед началом и регулярно в ходе лечения нужно следить за функцией печени. Показано, что положительный эффект вальпроевой кислоты на аффективные расстройства, агрессивность и са-

моповреждающие действия у умственно отсталых лиц проявляется в 80% случаев. Карбамазепин (финлепсин) — другой антиконвульсант, применяющийся как нормотимическое средство, тоже может быть полезен в лечении аффективных расстройств у умственно отсталых лиц. Поскольку при приеме карбамазепина могут развиваться апластическая анемия и агранулоцитоз, перед назначением препарата и в ходе лечения следует следить за клиническим анализом крови. Больные должны быть предупреждены о ранних признаках интоксикации и гематологических осложнений, таких как лихорадка, боль в горле, высыпания, язвы в полости рта, кровоточивость, петехиальные кровоизлияния или пурпура. Несмотря на противоэпилептическую активность, следует с осторожностью назначать карбамазепин у больных с полиморфными припадками, включающими атипичные абсансы, поскольку у этих больных препарат способен провоцировать генерализованные тонико-клонические судороги. Реакция на карбамазепин у умственно отсталых лиц с аффективными расстройствами не столь предсказуема, как реакция на препараты лития и вальпроевой кислоты.

Умственная отсталость и тревожные расстройства

Буспирон (буспар) — анксиолитическое средство, отличающееся по фармакологическим свойствам от бензодиазепинов, барбитуратов и других седативных и снотворных препаратов. Предклинические исследования показывают, что буспирон обладает высоким сродством к серотониновым 5-HT_{1A}-рецепторам и умеренно выраженным сродством к дофаминовым D2-рецепторам в мозге. Последний эффект может объяснить появление синдрома беспокойных ног, иногда возникающего вскоре после начала лечения препаратом. Другие побочные эффекты включают головокружение, тошноту, головную боль, раздражительность, возбуждение. Эффективность буспирона в лечении тревоги у умственно отсталых лиц не подвергалась контролируемым испытаниям. Тем не менее показано, что он может быть полезен при аутоагрессивных действиях.

Умственная отсталость и стереотипии

Флуоксетин — селективный ингибитор обратного захвата серотонина, эффективный при депрессии и обсессивно-компульсивном расстройстве. Поскольку метаболиты флуоксетина тормозят активность CYP2D6, комбинация с препаратами, которые метаболизируются этим ферментом (например, трициклическими антидепрессантами), может приводить к побочным эффектам. Исследования показали, что стабильная концентрация имипрамина и дезипрамина в крови после добавления флуоксетина повышается в 2–10 раз. Более того, поскольку флуоксетин имеет большой период полужизни, этот эффект может проявиться в течение 3 недель после его отмены. При приеме флуоксетина возможны следующие побочные действия: тревога (10–15%), инсомния (10–15%), изменение аппетита и веса (9%), индукция мании или гипомании (1%), эпилептические припадки (0,2%). Кроме того, возможны астения, тревога, усиление потоотделения, желудочно-кишечные расстройства, включающие анорексию, тошноту, диарею, а также головокружение.

Другие селективные ингибиторы обратного захвата серотонина — сертралин, флувоксамин, пароксетин и неселективный ингибитор кломипрамин — могут быть полезны в лечении стереотипий, особенно при наличии компульсивного компонента. Кломипрамин — дибензазепиновый трициклический антидепрессант со специфическим антиобсессивным действием. Показано, что кломипрамин эффективен в лечении вспышек ярости и компульсивных ритуализированных действий у взрослых с аутизмом. Хотя другие ингибиторы обратного захвата серотонина, вероятно, также способны оказать положительное действие на стереотипии у умственно отсталых больных, необходимы контролируемые исследования, чтобы подтвердить их эффективность.

Умственная отсталость и дефицит внимания с гиперактивностью

Хотя уже довольно давно известно, что почти у 20% детей с умственной отсталостью выявляется синдром дефицита внимания с гиперактивностью, только в два последних десятилетия предпринимаются попытки его лечения.

Психостимуляторы. Метилфенидат (риталин) — мягкий стимулятор центральной нервной системы — избирательно уменьшает проявления гиперактивности и нарушения внимания у лиц с умственной отсталостью (Aman et al., 1991). Метилфенидат — препарат короткого действия. Пик его активности наступает у детей через 1,3–8,2 ч (в среднем через 4,7 ч) при приеме препарата с замедленным высвобождением или через 0,3–4,4 ч (в среднем через 1,9 ч) при приеме стандартного препарата. Психостимуляторы оказывают положительное действие у больных с легкой и умеренно выраженной умственной отсталостью. При этом их эффективность выше у больных с импульсивностью, дефицитом внимания, расстройством поведения, нарушением координации движений, перинатальными осложнениями. Из-за стимулирующего эффекта препарат противопоказан при выраженной тревоге, психическом напряжении, возбуждении. Кроме того, он относительно противопоказан у больных с глаукомой, тиками, а также у лиц с указаниями на синдром Туретта в семейном анамнезе. Метилфенидат может замедлять метаболизм кумариновых антикоагулянтов, антиконвульсантов (таких как фенobarбитал, фенитоин или примидон), а также фенилбутазона и трициклических антидепрессантов. Поэтому дозу этих препаратов, если их назначают вместе с метилфенидатом, необходимо снижать. Наиболее частые побочные реакции при приеме метилфенидата — тревога и инсомния, обе они дозозависимы. Другие побочные эффекты включают аллергические реакции, анорексию, тошноту, головокружение, сердцебиение, головную боль, дискинезию, тахикардию, стенокардию, нарушение сердечного ритма, боли в животе, снижение веса при длительном приеме.

Декстрамфетамина сульфат (d-амфетамин, декседрин) — правовращающий изомер d, l-амфетамина сульфата. Периферическое действие амфетаминов характеризуется повышением систолического и диастолического артериального давления, слабым бронходилататорным действием, стимуляцией дыхательного центра. При приеме внутрь концентрация декстрамфетамина в крови достигает пика через 2 ч. Период полужизни равен примерно 10 часам. Препараты, повышающие кис-

лотность, снижают всасывание декстрамфетамина, а препараты, снижающие кислотность, усиливают его. Клинические испытания показали, что декстрамфетамин уменьшает проявления ДВГ у детей с умственной отсталостью.

Агонисты альфа-адренорецепторов. Клонидин (клофелин) и гуанфацин (эстулик) — агонисты α -адренорецепторов, которые с успехом применяют в лечении гиперактивности. Клонидин — производное имидазолина — стимулирует α -адренорецепторы в стволе мозга, уменьшая активность симпатической системы, снижая периферическое сопротивление, сопротивление почечных сосудов, частоту сердечных сокращений и артериальное давление. Клонидин действует быстро: после приема препарата внутри артериальное давление снижается через 30–60 мин. Концентрация препарата в крови достигает пика через 2–4 ч. При длительном приеме развивается толерантность к действию препарата. Внезапная отмена клонидина может привести к раздражительности, возбуждению, головной боли, дрожанию, которые сопровождаются быстрым подъемом артериального давления, повышением уровня катехоламинов в крови. Поскольку клонидин может провоцировать развитие брадикардии и атриовентрикулярной блокады, следует соблюдать осторожность при назначении препарата больным, принимающим препараты наперстянки, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы, которые подавляют функцию синусового узла или проведение через атриовентрикулярный узел. К самым частым побочным эффектам клонидина относятся сухость во рту (40%), сонливость (33%), головокружение (16%), запоры (10%), слабость (10%), седация (10%).

Гуанфацин (эстулик) — другой агонист α_2 -адренорецепторов, который также снижает периферическое сосудистое сопротивление и урежает сердечный ритм. Гуанфацин эффективно уменьшает проявления ДВГ у детей и может специфически улучшать функцию префронтальных отделов мозга. Как и клонидин, гуанфацин усиливает седативный эффект фенотиазинов, барбитуратов и бензодиазепинов. В большинстве случаев побочные эффекты, вызываемые гуанфацином, бывают легкими. К ним относятся сухость во рту, сонливость, астения, головокружение, запоры и импотенция. При выборе препарата для лечения ДВГ у детей с умственной отсталостью наличие тиков влияет не столь часто, у этой категории больных позднее их труднее распознать, чем у нормально развивающихся детей. Тем не менее, если у больного с умственной отсталостью имеются тики или указания на случаи синдрома Туретта в семейном анамнезе, то агонисты α_2 -адренорецепторов следует считать препаратами выбора для лечения ДВГ.

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ АУТИЗМА И ДРУГИХ ОБЩИХ РАССТРОЙСТВ РАЗВИТИЯ

Поскольку не существует средств, оказывающих специфическое лечебное действие при аутизме и других общих расстройствах развития, фармакотерапия при этих состояниях играет вспомогательную роль по отношению к образовательным, поведенческим, психосоциальным программам. Вместе с тем, у детей с аутизмом нередко

наблюдаются психические расстройства, требующие специальной симптоматической терапии.

Нередко необходим особый подход к лечению психических расстройств, возникающих у больных аутизмом, поскольку они могут отличаться по патогенезу и реакции на лекарственные средства от сходных состояний при других заболеваниях. У аутичных детей часто выявляются нарушения внимания, гиперактивность, тики, obsessions и компульсии, депрессия и тревога. Но их бывает не всегда просто отличить от проявлений, свойственных самому аутизму, — дефицита коммуникативного внимания, невозможности установления социальных связей, склонности к стереотипиям и монотонным действиям, трудностей в регулировании базисного аффективного взаимодействия. Поэтому симптоматическое лечение при аутизме и других общих расстройствах развития должно обязательно учитывать специфику этих состояний.

Психические расстройства при аутизме

Аутизм был впервые описан Лео Каннером в 1943 году у группы детей, для которых было характерно чувство одиночества, которое не было связано с уходом в мир фантазий, а скорее характеризовалось нарушением формирования социального сознания. Каннер также описал и другие патологические проявления, такие как задержка речевого развития, ограниченность интересов, стереотипии. В настоящее время аутизм рассматривается как заболевание с нарушением развития центральной нервной системы, проявляющееся в раннем детском возрасте, обычно до 3-летнего возраста. В настоящее время аутизм четко дифференцируют с изредка встречающейся детской шизофренией, однако ключевой дефект, лежащий в основе аутизма, до сих пор выявить не удастся. Различные гипотезы, основанные на теории интеллектуального, символического дефицита или дефицита когнитивных исполнительных функций со временем получили только частичное подтверждение.

В 1961 г. у больных аутизмом было выявлено повышение в крови уровня серотонина (5-гидрокситриптамина). В последующем было установлено, что это связано с повышением содержания серотонина в тромбоцитах. Недавние исследования показали, что лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина уменьшает у части больных стереотипии и агрессивность, тогда как снижение уровня серотонина в мозге — усиливает стереотипии. Таким образом, нарушение регуляции обмена серотонина может объяснить некоторые проявления аутизма.

Аутизм рассматривается как спектр расстройств, при этом наиболее тяжелые случаи проявляются классическими признаками, такими как задержка речевого развития, дефицит общения, стереотипии, которые развиваются в раннем возрасте. В 75% случаев аутизм сопровождается умственной отсталостью. Противоположный конец спектра представлен синдромом Аспергера, аутизмом с высоким уровнем функционирования и атипичным аутизмом.

Синдром Аспергера характеризуется социальной изоляцией в сочетании с необычным, эксцентричным поведением, обозначаемым как «аутистическая психопатия». Для него характерно неспособность понимать эмоциональное состояние других людей и вступать в контакты со сверстниками. Предполагают, что у этих детей возника-

ет расстройство личности, компенсируемое особыми достижениями в какой-либо одной ограниченной области, обычно связанной с интеллектуальными занятиями. Более чем у 35% лиц с синдромом Аспергера имеются сопутствующие психические расстройства — в том числе аффективные расстройства, обсессивно-компульсивное расстройство, шизофрения.

Аутизм с высоким уровнем функционирования невозможно четко дифференцировать с синдромом Аспергера. Тем не менее для синдрома Аспергера, в отличие от аутизма с высоким уровнем функционирования, характерен нейропсихологический профиль с наличием «сильных» и «слабых» когнитивных функций и затруднениями при невербальном обучении. Проективные тесты показывают, что лица с синдромом Аспергера имеют более богатую внутреннюю жизнь, более сложные, утонченные фантазии, в большей степени сосредоточены на внутренних переживаниях, чем больные аутизмом с высоким уровнем функционирования. Недавно изучение в обеих группах больных педантичной речи показало, что она чаще встречается при синдроме Аспергера, что может помочь в дифференциации этих состояний.

«Атипичный аутизм» представляет собой состояние, которое не удовлетворяет критерию возраста начала и/или трем другим диагностическим критериям аутизма. Термин «общее (первазивное) расстройство развития» широко применяется в официальной номенклатуре, однако его значение точно не определено. Его следует рассматривать как общий термин, объединяющий все рассматриваемые в данном разделе состояния. Общее расстройство развития без дополнительного уточнения (ОРР-БДУ) — описательный термин, применяемый у детей с атипичным аутизмом (табл. 5.5).

Синдром Ретта. Синдром Ретта и дезинтегративное расстройство детского возраста феноменологически близки к аутизму, но патогенетически, вероятно, отличны от него. Синдром Ретта был впервые описан Андреасом Реттом (A. Rett) в 1966 году как неврологическое расстройство, преимущественно поражающее девочек. При этом генетически детерминированном заболевании до 6–18 месяцев ребенок развивается нормально, но в последующем возникают тяжелая умственная отсталость, микроцефалия, неспособность совершать целенаправленные движения руками, замещающиеся стереотипиями по типу потирания рук, дрожание туловища и конечностей, неустойчивая замедленная походка, гипервентиляция, апноэ, аэрофагия, эпилептические припадки (в 80% случаев), скрежетание зубами, затруднения при жевании, снижение активности. В отличие от аутизма, при синдроме Ретта в первые месяцы жизни обычно отмечается нормальное социальное развитие, ребенок адекватно взаимодействует с окружающими, льнет к родителям. При нейровизуализации выявляются диффузная корковая атрофия и/или недоразвитие хвостатого ядра с уменьшением его объема.

Дезинтегративное расстройство детского возраста (ДРД), или синдром Хеллера — редкое заболевание с неблагоприятным прогнозом. В 1908 году Хеллер (Heller) описал группу детей с приобретенным слабоумием («*dementia infantilis*»). У этих детей до 3–4 лет отмечалось нормальное интеллектуальное развитие, но вслед за этим возникали изменения поведения, утрата речи, умственная отсталость. Современные

Таблица 5.5. Диагностические критерии аутизма

-
- А. В сумме не менее шести симптомов из разделов 1, 2 и 3, при этом не менее двух симптомов из раздела 1 и не менее одного симптома из разделов 2 и 3.**
- 1. Качественное нарушение социального взаимодействия, проявляющееся не менее чем двумя симптомами из перечисленных ниже:**
 - а) выраженное нарушение в использовании различных видов невербальных средств (встреча взглядов, мимика, жесты, позы) для регуляции социального взаимодействия;
 - б) невозможность установить отношения со сверстниками, соответствующие уровню развития;
 - в) отсутствие спонтанного устремления к общим занятиям, интересам и достижениям с другими людьми (например, не показывает, не указывает или не приносит другим людям предметы, которыми интересуется);
 - г) отсутствие социальных и эмоциональных связей.
 - 2. Качественные нарушения общения, выражающиеся по крайней мере одним симптомом из перечисленных ниже:**
 - а) замедленное или полное отсутствие развития разговорного языка (не сопровождающееся попытками компенсировать дефект альтернативными путями общения, например, жестами и мимикой);
 - б) у лиц с адекватной речью — выраженное нарушение способности заводить и поддерживать беседу с другими;
 - в) стереотипное и повторное использование языковых средств или идиосинкразический язык;
 - г) отсутствие разнообразных спонтанных игр на веру или социальных ролевых игр, соответствующих уровню развития.
 - 3. Ограниченный репертуар повторяющихся и стереотипных действий и интересов, проявляющийся по меньшей мере одним из перечисленных ниже симптомов:**
 - а) преимущественная поглощенность одним или несколькими стереотипными и ограниченными интересами, патологическими в силу своей интенсивности или направленности;
 - б) повторение одних и тех же бессмысленных действий или ритуалов — вне связи с ситуацией;
 - в) стереотипные повторяющиеся манерные движения (например, взмахивание или вращение руками, сложные движения всем туловищем);
 - г) постоянный интерес к определенным частям предметов.
- Б. Задержка развития или нарушение жизнедеятельности в одной из следующих сфер, проявившиеся до 3-летнего возраста: 1) социальное взаимодействие, 2) речь как инструмент социального взаимодействия, 3) символические или ролевые игры.**
- В. Состояние нельзя лучше объяснить синдромом Ретта или дезинтегративным расстройством детского возраста.**
-

Источник: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

критерии этого заболевания требуют внешне нормального развития до 2-летнего возраста с последующей значительной утратой приобретенных ранее навыков, таких как речь, социальные навыки, контроль над мочеиспусканием и дефекацией, игры и двигательные навыки. Кроме того, должны присутствовать не менее двух из трех проявлений, характерных для аутизма: нарушения речи, утрата социальных навыков и стереотипии. В целом, ДРД представляет собой диагноз исключения.

Критерии диагностики аутизма и диагностические шкалы

Для оценки и диагностики аутизма используется несколько стандартизированных шкал. Современные исследовательские протоколы основываются главным образом на использовании переработанного варианта Опросника для диагностики аутизма (Autism Diagnostic Interview-Revised — ADI-R). Но эта методика слишком громоздка для повседневной клинической практики. В этом отношении более удобна Шкала оценки детского аутизма (Childhood Autism Rating Scale — CARS). Шкалы, применяемые для оценки нарушений поведения у умственно отсталых детей, пригодны и при аутизме. Предпочтительнее использовать Шкалу оценки неадекватного поведения у негоспитализированных пациентов (Aberrant Behavior Checklist-Community Version — ABC-CV), а для оценки гиперактивности и нарушения внимания — шкалы Коннора.

Фармакотерапия аутизма и связанных с ним поведенческих расстройств

Лечение аутизма, как и лечение умственной отсталости, требует комплекса воздействий, направленных на коррекцию различных аспектов жизнедеятельности больного: социального, образовательного, психиатрического и поведенческого. Некоторые специалисты рассматривают поведенческую терапию как основной компонент лечения аутизма. К настоящему времени проведено более 250 исследований, оценивавших эффективность различных методик поведенческой терапии. «Мишени», на которые должна быть направлена поведенческая терапия, можно разделить на несколько категорий — неадекватное поведение, социальные навыки, речь, бытовые навыки, академические навыки. Для решения каждой из этих задач используются особые методики. Например, неадекватное поведение можно подвергнуть функциональному анализу, чтобы выявить предрасполагающие внешние факторы, на которые должно быть направлено психотерапевтическое вмешательство. Поведенческие методики могут основываться на позитивном или негативном подкреплении с эффектом подавления. Другие терапевтические подходы, например, функциональное общение и трудотерапия, могут ослаблять симптомы и повышать качество жизни детей с аутизмом. Тем не менее часто наблюдаются симптомы, которые непосредственно не связаны с внешними факторами или относительно независимы от внешних условий. Подобные симптомы могут лучше откликаться на фармакотерапевтическое вмешательство. Применение психотропных средств при аутизме предполагает тщательную оценку клинического статуса и четкое взаимодействие с другими методами лечения в рамках комплексного мультимодального подхода.

При решении вопроса о назначении психотропных средств следует учесть множество психологических и семейных проблем, связанных с присутствием в семье больного аутизмом. Проводя медикаментозное лечение, необходимо своевременно реагировать на такие возможные психологические проблемы, как скрытая агрессия, направленная против ребенка, и неразрешимое чувство вины у родителя, нереалистичные ожидания в связи с началом фармакотерапии и желание волшебного излечения. Кроме того, важно иметь в виду, что только немногие средства, назначаемые

детям с аутизмом, прошли через контролируемые испытания. При назначении психотропных средств больным аутизмом нужно учитывать, что из-за трудностей в коммуникации они часто не способны сообщить о побочных эффектах, а испытываемый ими дискомфорт может находить выражение в усилении того самого патологического поведения, на которое направлено лечение. В связи с этим, при использовании лекарственных средств для контроля поведения у детей с аутизмом необходима оценка исходного состояния и последующее динамическое наблюдение за симптомами с помощью количественных или полуколичественных методик, а также тщательный контроль за возможными побочными эффектами. Так как аутизм часто сочетается с умственной отсталостью, большинство шкал, используемых при умственной отсталости, можно применять и при аутизме.

Аутизм и аутоагрессивные действия/агрессия

Нейролептики. Хотя нейролептики оказывают положительное действие на гиперактивность, возбуждение, стереотипии, при аутизме их следует использовать лишь в наиболее тяжелых случаях неконтролируемого поведения — при выраженной тенденции к самоповреждению и агрессивности, резистентной к другим вмешательствам (рис. 5.3). Это связано с высоким риском долговременных побочных эффектов. В контролируемых исследованиях эффективности трифлуоперазина (стелазина), пимозиды (орапа), галоперидола у детей с аутизмом отмечено, что все три препарата вызывают у этой категории больных экстрапирамидные синдромы, в том числе и позднюю дискинезию. Рисперидон (рисполепт), атипичный нейролептик, и сульпирид, производное бензамиды, также применялись у детей с аутизмом, но с ограниченным успехом.

Аутизм и аффективные расстройства

У детей с аутизмом часто развиваются выраженные аффективные расстройства. Они чаще отмечаются у тех больных с аутизмом и общими расстройствами развития, у которых коэффициент интеллекта соответствует умственной отсталости. Подобные больные составляют 35% случаев аффективных расстройств, начинающихся в детском возрасте (Lainhart, Folstein, 1994). Примерно у половины этих больных в семейном анамнезе имеются случаи аффективного расстройства или суицидальных попыток. В недавнем обследовании родственников больных аутизмом отмечена высокая частота аффективных расстройств и социальной фобии. Предполагают, что изменения в лимбической системе, обнаруженные при аутопсии больных с аутизмом, могут вызывать нарушение регуляции аффективного состояния.

Нормотимические средства. Литий применялся для лечения циклических маниакально-подобных симптомов, возникавших у больных с аутизмом, таких как снижение потребности во сне, гиперсексуальность, повышение двигательной активности, раздражительность. Ранее проведенные контролируемые исследования препаратов лития при аутизме не позволили прийти к определенным выводам. Однако многочисленные сообщения свидетельствуют о положительном влиянии лития на

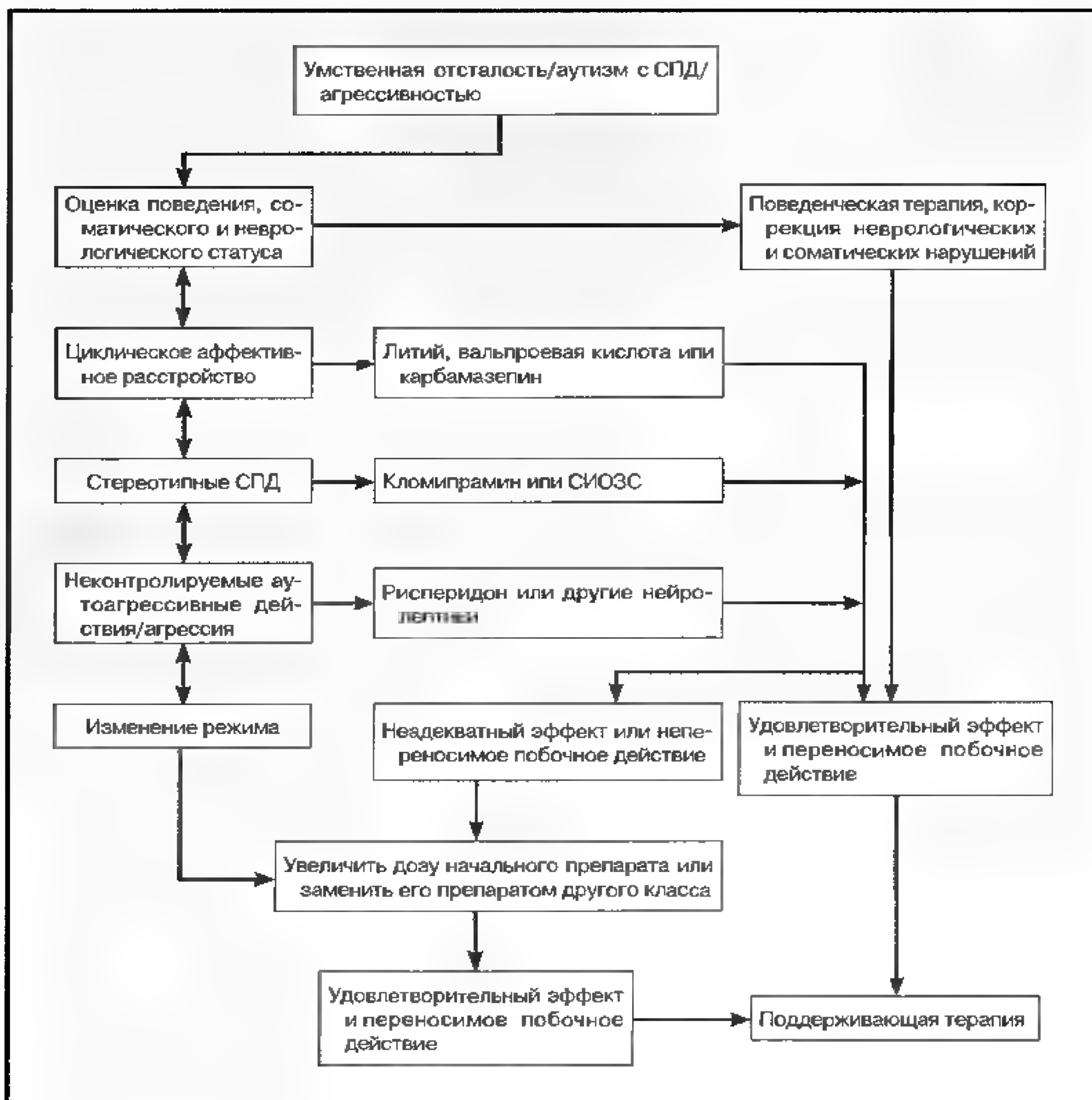


Рис. 5.3. Алгоритм лечения умственной отсталости и аутизма с самоповреждающими действиями (СПД) или агрессивностью

аффективные симптомы у лиц с аутизмом, особенно если в семейном анамнезе у них отмечались случаи аффективных расстройств.

Антиконвульсанты. Вальпроевая кислота (депакин), дивальпроекс натрия (депакот) и карбамазепин (тегретол) эффективны при циклически возникающих симптомах раздражительности, инсомнии и гиперактивности. Открытое исследование вальпроевой кислоты показало, что она благоприятно влияет на поведенческие нарушения и изменения ЭЭГ у детей с аутизмом. Терапевтический уровень концентрации карбамазепина и вальпроевой кислоты в крови оказался в верхней части диапазона концентраций, эффективных при эпилепсии, — 8–12 мкг/мл (для карбамазепина) и 80–100 мкг/мл

(для вальпроевой кислоты). При применении обоих препаратов необходимо проведение клинического анализа крови и исследование функции печени до начала лечения и регулярно в процессе лечения. В настоящее время проходит клинические испытания ламотриджин (ламиктал) — антиконвульсант нового поколения — в качестве соредства лечения поведенческих нарушений у детей с аутизмом. Поскольку примерно 33% лиц с аутизмом страдают эпилептическими припадками, представляется оправданным назначение антиконвульсантов при наличии изменений ЭЭГ и эпилептиформных эпизодов.

Аутизм и тревога

У лиц с аутизмом часто отмечается тревога в форме психомоторного возбуждения, аутостимулирующих действий, признаков дистресса. Любопытно, что исследование ближайших родственников больных аутизмом выявило у них высокую частоту социальной фобии.

Бензодиазепины. Бензодиазепины не подвергались систематическому исследованию при аутизме, вероятно, в связи с опасениями чрезмерного седативного эффекта, парадоксального возбуждения, развития толерантности и лекарственной зависимости. Клоназепам (антелепсин), который, в отличие от других бензодиазепинов, повышает чувствительность серотониновых 5-HT₁-рецепторов, применялся у больных с аутизмом для лечения тревоги, мании и стереотипий. Лоразепам (мерлит) обычно используют лишь при эпизодах острого возбуждения. Препарат можно назначать внутрь или парентерально.

Буспирон (буспар) — парциальный агонист серотониновых 5-HT₁-рецепторов — оказывает анксиолитическое действие. Тем не менее, имеется лишь ограниченный опыт его применения при аутизме (Realmuto et al., 1989).

Аутизм и стереотипии

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как флуоксетин (прозак), сертралин (золофт), флувоксамин (феварин), пароксетин (паксил), циталопрам (ципрамил), а также неселективный ингибитор кломипрамин могут оказывать положительное влияние на некоторые поведенческие нарушения у больных с аутизмом. Сообщалось об эффективности флуоксетина при аутизме. У взрослых с аутизмом флувоксамин в контролируемом исследовании уменьшал выраженность повторяющихся мыслей и действий, неадекватного поведения, агрессивности и улучшал некоторые аспекты социального общения, особенно связанные с речью. Эффект флувоксамина не коррелировал с возрастом, выраженностью аутизма или уровнем IQ. Переносимость флувоксамина была хорошей, лишь у отдельных больных отмечены легкий седативный эффект и тошнота. Применение кломипрамина у детей опасно из-за риска кардиотоксического эффекта с возможным летальным исходом. Нейролептики (например, галоперидол) уменьшают гиперактивность, стереотипии, эмоциональную лабильность и степень социальной изоляции у больных с аутизмом,

нормализуют взаимоотношения с другими людьми. Однако возможные побочные эффекты ограничивают применение этих средств. Антагонист дофаминовых рецепторов амисульприд уменьшает выраженность негативных симптомов при шизофрении и может оказывать некоторое положительное действие при аутизме, хотя необходимы контролируемые исследования, чтобы подтвердить этот эффект. Хотя отмечена эффективность и хорошая переносимость клозапина при детской шизофрении, эта группа больных существенно отличается от детей с аутизмом, поэтому вопрос об эффективности клозапина при аутизме остается открытым.

Аутизм и дефицит внимания с гиперактивностью

Психостимуляторы. Влияние психостимуляторов на гиперактивность у больных с аутизмом не столь предсказуемо, как у неаутичных детей (рис. 5.4). Обычно психос-

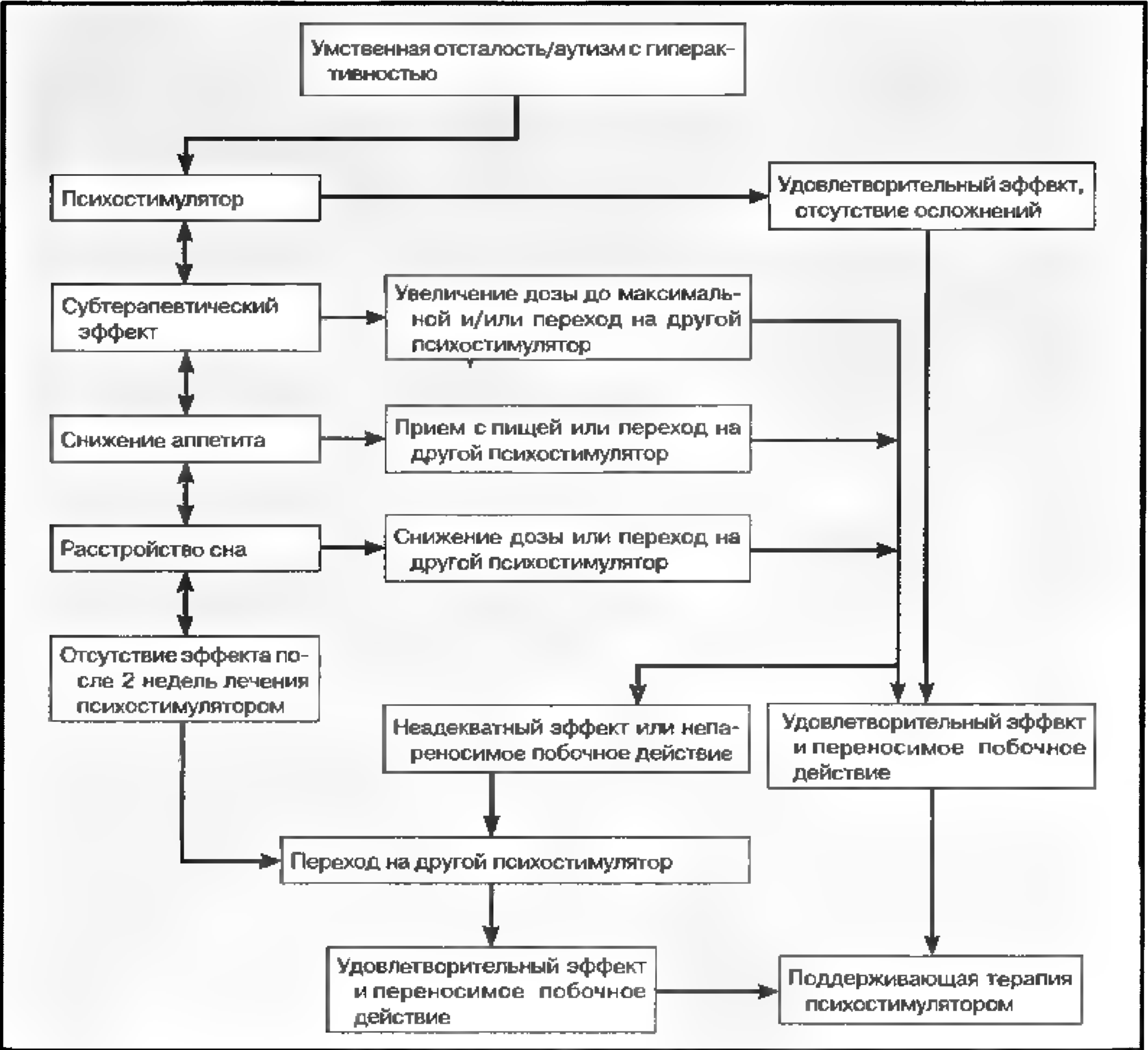


Рис. 5.4. Алгоритм лечения умственной отсталости/аутизма с гиперактивностью

тимуляторы уменьшают патологическую активность при аутизме, но одновременно могут усилить стереотипные и ритуальные действия. В некоторых случаях психостимуляторы вызывают возбуждение и усугубляют патологическое поведение. Подобное часто происходит в тех случаях, когда дефицит внимания к собеседнику принимают за обычное нарушение внимания при ДВГ и пытаются его лечить соответствующим образом.

Агонисты альфа-адренорецепторов. Агонисты альфа-адренорецепторов, такие как клонидин (клофелин) и гуанфацин (эстулик), снижают активность норадренергических нейронов голубого пятна и, следовательно, уменьшают тревогу и гиперактивность. В контролируемых исследованиях клонидин в таблетированной форме или в форме кожного пластыря оказался эффективным в лечении гиперактивности и импульсивности у детей с аутизмом. Однако седативный эффект и возможность развития толерантности к препарату ограничивают его применение (табл. 5.6).

Бета-адреноблокаторы. Пропранолол (анаприлин) может быть полезен в лечении импульсивности и агрессивности у детей с аутизмом. Во время лечения нужно тщательно контролировать состояние сердечно-сосудистой системы (пульс, артериальное давление), особенно когда дозу доводят до той величины, которая вызывает гипотензивный эффект.

Антагонисты опиоидных рецепторов. Налтрексон может оказать некоторое действие на гиперактивность у аутичных детей, но не влияет на коммуникативный и когнитивный дефекты.

Таким образом, препараты, применяемые при дефиците внимания и расстройства развития, представленные в табл. 5.6.

Таблица 5.6. Психотропные средства, использующиеся в лечении ДВГ и расстройств развития

Препараты	Основные показания	Суточная доза	Кратность приема	Побочные эффекты
<i>Нейролептики</i>				
Галоперидол	Тяжелые неконтролируемые агрессивность или самоповреждающие действия	1–10 мг (вариабельна)	2–3 раза в день	ЭПС Поздняя дискинезия
Рisperидон (рисполепт)		3–6 мг (вариабельна)	2 раза в день	Острая дистония ЗНС
<i>Нормотимики</i>				
Литий	Циклические аффективные симптомы	150–1200 мг	2–3 раза в день	Полиурия, гипотиреоз, тремор, акне
Вальпроевая кислота (депакин)		250–1500 мг	2–3 раза в день	Гепатотоксичность, тромбоцитопения
Карбамазепин (финлепсин, тегретол)		200–1500 мг	2–3 раза в день	Угнетение кроветворения

Окончание на следующей стр.

Окончание табл. 5.6

Препараты	Основные показания	Суточная доза	Кратность приема	Побочные эффекты
<i>Антиобсессивные средства</i>				
Кломипрамин (анафранил)	Повторяющиеся ритуальные или стереотипные действия	150–600 мг, до 5 мг/кг	2–3 раза в день	Холинолитические эффекты, летальный исход при передозировке
Флуоксетин (прозак)		10–80 мг	1 раз в день	Инсомния, головная боль, тревога, ЖК расстройства
Сертралин (золофт)		25–200 мг	1–2 раза в день	Тревога, инсомния, ЖК расстройства
Флувоксамин (феварин)		25–150 мг	2–3 раза в день	Утомляемость, тревога, ЖК расстройства
Пароксетин (паксил)		10–40 мг	1–2 раза в день	Утомляемость, гипергидроз, ЖК расстройства
<i>Психостимуляторы</i>				
Метилфенидат (риталин)	Гиперактивность, импульсивность, нарушения внимания	0,3–1,0 мг/кг/сут	2–4 раза в день	Анорексия, инсомния, депрессия, психоз при приеме высокой дозы, учащение сердечного ритма, тики
Декстроамфетамин (декседрин)		Примерно 50–75% дозы метилфенидата	2–4 раза в день	
Пемолин (цилерт)		56,25–75 мг	1 раз в день	
<i>Анксиолитики</i>				
Буспирон (буспар)	Тревога	15–60 мг	2–3 раза в день	Головокружение, тошнота, головная боль
Клоназепам (антелепсин)	Тревога, циклические аффективные симптомы	0,1–0,2 мг/кг	1–2 раза в день	Сонливость, изменения поведения
Лоразепам (мерлит)	Острое возбуждение	2–6 мг	2–3 раза в день	Сонливость, головокружение, слабость
<i>Другие средства</i>				
Пропранолол (анаприлин)	Агрессия	120–500 мг	2–4 раза в день	Головокружение, инсомния, вялость, бронхоспазм
Налтрексон	Самоповреждающие действия	25–50 мг	1 раз в день	Тошнота, депрессия, эффект отмены, гепатотоксичность
Клонидин (клофелин)	Гиперактивность	0,2–0,6 мг	3–4 раза в день	Сухость во рту, сонливость, головокружение
Гуанфацин (эстулик)	Гиперактивность	1–2 мг	1 раз в день	Сухость во рту, сонливость, головокружение

ЭПС — экстрапирамидный синдром

ЗНС — злокачественный нейролептический синдром

ЛИТЕРАТУРА

- Aman M.G., Singh N.N. (eds). *Psychopharmacology of the Developmental Disabilities*. New York: Springer Verlag, 1988.
- Aman M.G., Marks R.E., Turbott S.H., Wilsher C.P. et al. Methylphenidate and thioridazine in the treatment of intellectually subaverage children: Effects on cognitive-motor performance. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 1991; 30: 816–824.
- American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- Baumeister A.A., Todd M.E., Sevin J.A. Efficacy and specificity of pharmacological therapies for behavioral disorders in persons with mental retardation. *Clin. Neuropharmacol.* 1993;16(4):271–294.
- Bodfish J.W., Madison J.T. Diagnosis and fluoxetine treatment of compulsive behavior disorder in adults with mental retardation. *Am. J. Ment. Retard.* 1993; 98: 360–367.
- Bregman J.D. Pharmacologic interventions. *Child. Adolesc. Clin. North. Am. Ment. Retard.* 1996; 5 (4): 853–880.
- Cantwell D.P. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 1996; 35: 978–987.
- Conners C.K., Barkley R. Rating scales and checklists for child psychopharmacology. *Psychopharmacol. Bull.* 1985; 21: 816–832.
- Conners C.K. Nootropics and foods, in Werry J.S., Aman M.G. (eds). *Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs for Children and Adolescents*. New York, Plenum Medical, 1993.
- Conners C.K., Casat C.D., Gualtieri C.T., Weller E. et al. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 1996; 5: 1314–1321.
- Elia J., Rapaport J. Methylphenidate versus dextroamphetamine: Why both should be tried, in Osman B., Greenhill L.L. (eds). *Ritalin: Theory and Patient Management*. New York, Mary Ann Liebert, 1991, pp. 243–265.
- Feinstein C., Kaminer Y., Barrett R., Tylenda B. The assessment of mood and affect in developmentally disabled children and adolescents: The emotional disorders rating scales. *Res. Dev. Disabil.* 1988; 9: 109–121.
- Feinstein C., Reiss A.L. Psychiatric disorder in mentally retarded children and adolescents. *Child. Adolesc. Clin. North. Am.* 1996; 5 (4): 827–852.
- Freund L.S., Reiss A.L. Psychiatric disorders associated with fragile X in the young female. *Pediatrics*. 1993; 91: 321–329.
- Green W.H. *Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1991.
- Green H.W. The treatment of attention-deficit disorder with non-stimulant medications, in Riddle M. (ed). *Pediatric Psychopharmacology*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1995; *Child. Adolesc. Clin. North. Am.* 1995; 4 (1): 169–195.
- Greenhill L.L. Attention-deficit hyperactivity disorder, in Riddle M. (ed). *Pediatric Psychopharmacology*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1995; *Child. Adolesc. Clin. North. Am.* 1995; 4 (1): 123–168.
- Handen B.L., Breaux A.M., Janosky J. et al. Effects and noneffects of methylphenidate in children with mental retardation and ADHD. *J. Am. Acad. Child. Adol. Psychiatry*. 1992; 31 (3): 455–461.
- Harris J.C. Learning disorders, in *Developmental Neuropsychiatry*. New York, Oxford University Press, 1995, pp. 142–180.
- Hunt R.D., Capper L., O'Connell P. Clonidine in child and adolescent psychiatry. *J. Child. Adol. Psychopharmacol.* 1990; 1: 87–102.
- Hunt R.D., Lau S., Ryu J. Alternative therapies for ADHD, in Greenhill L.L., Osman B.B. (eds). *Ritalin: Theory and Patient Management*. New York, Mary Ann Liebert, 1991, pp. 75–95.
- King R.A. Learning disorders, in Noshpitz J.D., King R.A. (eds). *Pathways of Growth: Essentials of Child Psychiatry*. New York, John Wiley & Sons, 1991, pp. 377–397.
- Lainhart J.E., Folstein S.E. Affective disorders in people with autism: a review of published cases. *J. Autism. Dev. Dis.* 1994; 24 (5): 587–601.
- Merzenich M.M., Jenkins W.M., Johnston P. et al. Temporal processing deficits of language-learning impaired children ameliorated by training. *Science*. 1996; 271: 77u–81.
- Realmutto G.M., August G.J., Garfinkel B. Clinical effect of buspirone in autistic children. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1989; 9: 122–125.

- Shaffer D. Attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am. J. Psychiatry*. 1994; 151: 633–638.
- Shepherd M.J., Uhry J.K. Reading disorder, in Silver L.B. (ed). *Child. Adolesc. Clin. North. Am. Pediatric. Learning. Disabil.* 1993; 2: 193–208.
- Silver L.B. Developmental learning disorders, in Lewis M. (ed). *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996.
- Sprague R.L., Sleator E.K. Methylphenidate in hyperkinetic children: differences in dose effects on learning and social behavior. *Science*. 1977; 198: 1274–1276.
- Wilens T.E., Biederman J. The stimulants. *Psychiatric. Clin. North. Am.* 1992; 15: 191–222.
- Wilens T.E., Biederman J., Geist D.E. et al. Nortriptyline in the treatment of ADHD: A chart review of 58 cases. *J. Amer. Acad. Child. Adolesc. Psychiat.* 1993; 32: 343–349.

ГЛАВА 6

ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОЕ РАССТРОЙСТВО И СИНДРОМ ТУРЕТТА

В. К. Гудман, Т. Мерфи

Данная глава посвящена диагностике и фармакотерапии обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) и синдрома Туретта (СТ). Рассмотрены также вопросы распознавания и лечения дисморфофобического расстройства и трихотилломании, которые иногда относят к расстройствам обсессивно-компульсивного спектра. Хотя в DSM-IV ОКР отнесено к тревожным расстройствам, по своим клиническим проявлениям, патогенезу и фармакотерапии оно весьма отличается от других тревожных расстройств, описанных в данной книге. Объединение ОКР и СТ в рамках одной главы основано на все возрастающем потоке данных о патогенетической близости СТ и некоторых форм ОКР, проявляющихся в детском возрасте. Некоторые авторы предполагают, что ОКР, проявляющееся в детском возрасте, и СТ представляют собой различные фенотипические проявления некоего единого дефекта («диатеза»). В главе приведены доказательства, подкрепляющие положение о клиническом родстве ОКР и СТ. Например, комбинация обсессивно-компульсивной симптоматики и тиков — кардинальных проявлений соответственно ОКР и СТ — встречается гораздо чаще, чем это бывает при случайном совпадении. Более чем у 50% больных СТ выявляются обсессивно-компульсивные симптомы (рис. 6.1). Хотя только у 20% больных с диагнозом ОКР в личном или семейном анамнезе выявляются хронические тики, их присутствие оказывает существенное влияние на фармакотерапию.

ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

Клинические проявления

Согласно DSM-IV, ОКР — вариант тревожного расстройства, характеризующийся навязчиво повторяющимися нежелательными, неприятными для больного мыслями, образами или импульсами (обсессии) и/или повторяющимися действиями, которые человек выполняет вынужденно и по определенным правилам (компульсии) (табл. 6.1). Для установления диагноза не обязательно присутствие и обсессий, и компульсий. Однако у большинства больных они сочетаются, и лишь в небольшом

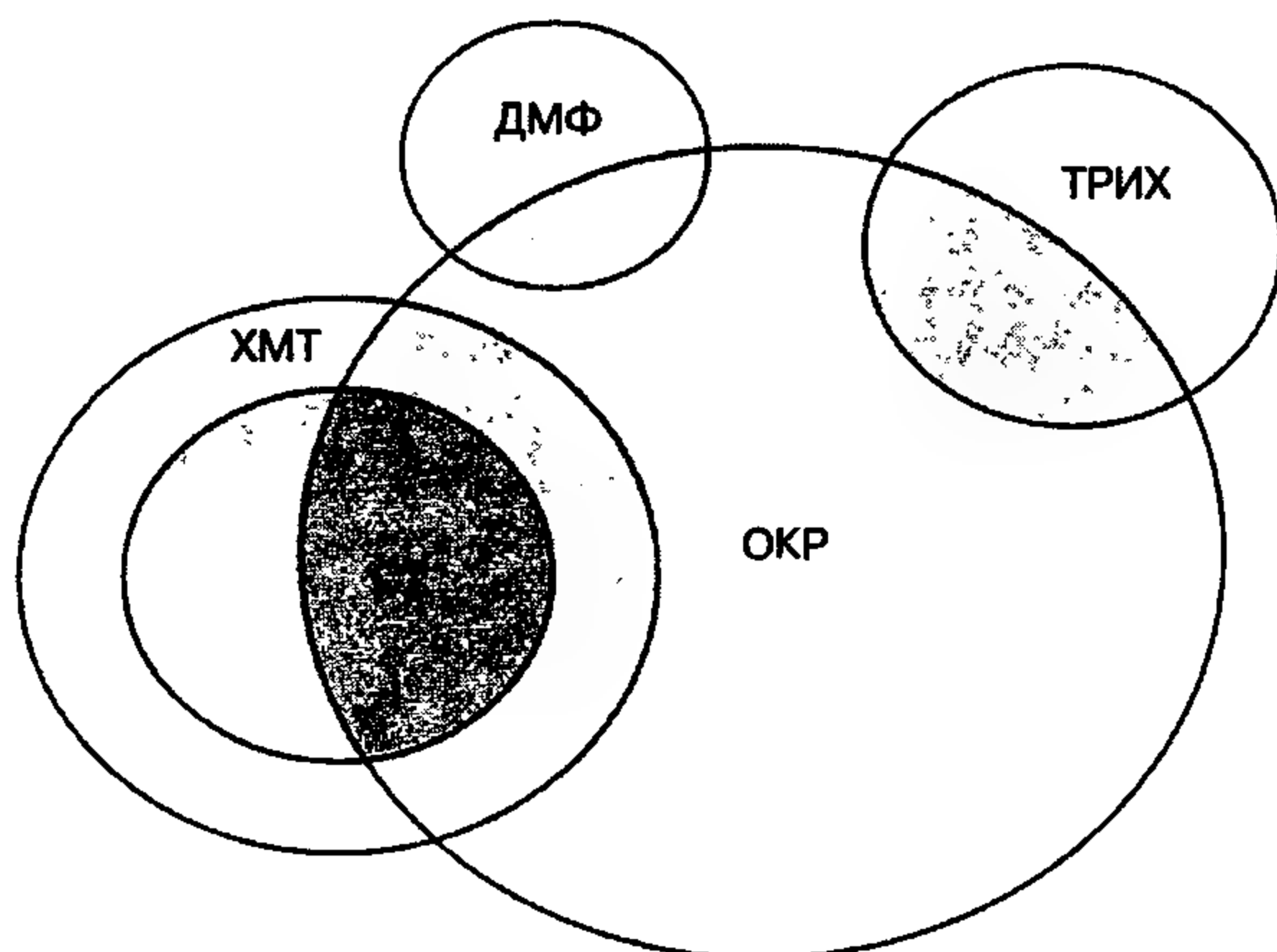


Рис. 6.1. Венская диаграмма клинического «перекрывания» между обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР) и смежными состояниями.

ДМФ — дисморфофобия, ХМТ — хронические множественные (моторные или вокальные) тики, ТРИХ — трихотилломания, СТ — синдром Туретта

числе случаев наблюдаются отдельно друг от друга. Больной обычно старается активно подавить или нейтрализовать обсессии, убеждая себя в их иррациональности, избегая провоцирующих ситуаций (если они есть) или реализуя компульсии. В большинстве случаев компульсии выполняются для облегчения тревоги, но нередко они лишь усиливают тревогу, так как требуют значительных затрат энергии и времени.

К частым типам обсессий относятся опасения перед возможностью загрязнения или заражения (например, навязчивый страх перед грязью, микробами, неопасными отходами), озабо-

Таблица 6.1. Диагностические критерии обсессивно-компульсивного расстройства

А. Наличие обсессий и/или компульсий

Обсессии — непрерывно повторяющиеся мысли, импульсы или образы, которые в некоторый момент времени ощущаются как насильственные и неадекватные и вызывают выраженную тревогу или беспокойство. Эти мысли, импульсы или образы не являются просто избыточным беспокойством, связанным с реальными проблемами. Человек пытается игнорировать или подавить эти мысли, импульсы или образы либо нейтрализовать их другими мыслями или действиями. Человек осознает, что навязчивые мысли, импульсы или образы являются продуктом его собственного разума (а не внушаются ему извне)

Компульсии — повторяющиеся действия или ментальные акты, выполняемые под влиянием обсессий или в соответствии с жестко установленными правилами. Эти действия или ментальные акты осуществляются с целью предотвратить или уменьшить дискомфорт или предотвратить некоторые нежелательные события или ситуации. При этом данные действия или ментальные акты не имеют рационального объяснения или явно избыточны

Б. На определенном этапе развития заболевания человек осознает, что обсессии или компульсии избыточны или иррациональны

В. Обсессии или компульсии вызывают выраженный дискомфорт, занимают значительное время (более 1 ч в день) или существенно нарушают жизнедеятельность больного

Г. При наличии другого расстройства, относящегося к оси I, содержание обсессий или компульсий не ограничивается свойственными им темами, например:

- озабоченность питанием (расстройства пищевого поведения)
- выдергивание волос (трихотилломания)
- озабоченность внешним видом (дисморфофобия)
- озабоченность приемом препаратов (расстройство, связанное с употреблением препаратов)
- озабоченность возможным наличием серьезного заболевания (ипохондрия)
- озабоченность сексуальными импульсами и фантазиями (парафилия)

Е. Расстройство не вызвано прямым физиологическим действием экзогенных веществ либо общим заболеванием

ченность собственной безопасностью, возможностью нанести вред (например, вызвать пожар), импульсивно совершить агрессивные действия (например, нанести повреждение любимому внуку), неприемлемые мысли на сексуальные или религиозные темы (например, кощунственные образы Христа у набожного человека), стремление к симметрии и безукоризненной точности (табл. 6.2).

К частым компульсиям относятся гипертрофированная чистоплотность (например, ритуализированное мытье рук), ритуалы, связанные с проверкой и наведением порядка, расставление предметов в определенной последовательности, навязчивый счет, повторяющиеся повседневные действия (например, вход или выход из комнаты), собирательство (например, коллекционирование бесполезных газетных вырезок). Хотя большинство компульсий можно наблюдать, некоторые из них представляют собой внутренние («ментальные») ритуалы — например, произнесение про себя бессмысленных слов, чтобы отогнать некий пугающий образ (табл. 6.2).

У большинства больных с ОКР выявляются множественные обсессии и компульсии. Например, у больного, который активно предъявляет жалобы лишь на навязчивый страх перед загрязнением асбестом, при подробной беседе могут выявляться и другие навязчивые состояния, например, навязчивый счет этажей или собирательство ненужных почтовых отправок. Поэтому при первоначальном исследовании рекомендуют использовать специальные опросники, позволяющие выявить у больного весь комплекс симптомов, например, Йель-Брауновскую обсессивно-компульсивную шкалу (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale — Y-BOCS) (Goodman et al., 1989).

Ключевой признак заболевания состоит в том, что на определенном этапе его развития больной осознает бессмысленность или по крайней мере избыточность своих мыслей и действий (рис. 6.2). Таким образом, наличие критики позволяет отличить ОКР от психотического расстройства. Хотя симптомы иногда бывают весьма причудливыми, больные осознают их абсурдность. Например, один из больных опасался, что случайно отошлет по почте свою 5-летнюю дочь, поэтому он несколько раз перепроверял конверты, прежде чем бросал их в почтовый ящик, убеждаясь, что внутри ее нет. Умом он понимал, что это невозможно, однако был так захвачен болезненными сомнениями, что не мог совладать с растущей тревогой, пока не проводил проверку. Степень критики выражена в различной степени у разных больных

Таблица 6.2. Частые типы обсессий и компульсий

<i>Обсессии</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Страх загрязнения или заражения • Страх перед возможными катастрофическими событиями, например, пожаром, болезнью или смертью • Страх причинить вред себе или другим • Гипертрофированная потребность в порядке и симметрии • Индивидуально неприемлемые мысли сексуального или религиозного содержания • Суеверные страхи
<i>Компульсии</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Избыточные действия, связанные с очищением или мытьем • Избыточная проверка (например, замков или состояния электроприборов) • Избыточные действия по наведению порядка или выстраиванию предметов в определенной последовательности • Ритуализированный счет • Повторяющиеся повседневные действия (например, прохождение через дверь) • Собираение или коллекционирование бесполезных предметов • Внутренние («ментальные») ритуалы (например, произнесение про себя бессмысленных слов, чтобы отогнать нежелательный образ)

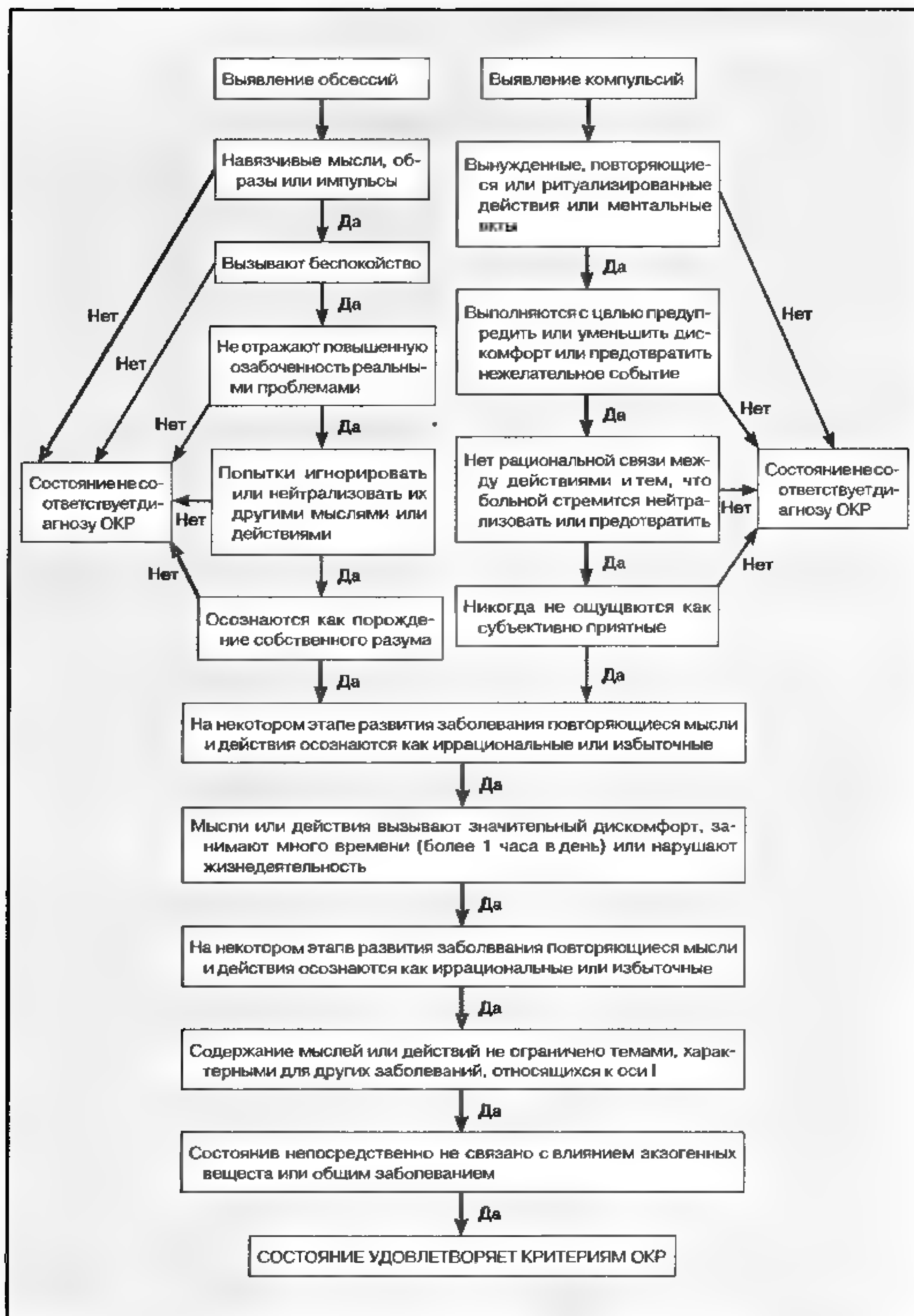


Рис. 6.2. Алгоритм диагностики обсессивно-компульсивного расстройства

и может даже меняться со временем у одного и того же больного в зависимости от ситуации. С учетом этого DSM-IV допускает диагностику ОКР у больного, который в данный момент не относится к своим симптомам критически (что определяется как «недостаточная критика»), если критика отмечалась ранее.

Где граница между нормальной озабоченностью правильностью выполнения своего действия и навязчивой проверкой своих действий? Диагноз ОКР устанавливается лишь в том случае, когда симптомы заболевания вызывают беспокойство больного и требуют значительных затрат времени (более одного часа в день) либо существенно нарушают его жизнедеятельность. Если некий человек, который, покидая дом, должен обязательно шесть раз проверить, заперта ли дверь, но не имеет каких-либо других проявлений, то у него можно констатировать компульсии, но не ОКР. Нарушения жизнедеятельности, связанные с ОКР, варьируют от легких, минимально влияющих на уровень социальной адаптации, до тяжелых, когда человек буквально инвалидизирован.

Существует несколько дополнительных условий, необходимых для диагностики ОКР в детском возрасте, хотя в целом клинические проявления ОКР у детей и взрослых схожи. Хотя большинство детей осознают нежелательный характер симптомов, выявить у них критическое отношение к навязчивым проявлениям труднее, чем у взрослых. Не все ритуалы, наблюдаемые у детей, можно расценить как патологические (Evans et al., 1997), поскольку потребность в единообразии и постоянстве может диктоваться чувством безопасности, например, при переходе ко сну. У многих здоровых детей наблюдаются определенные ритуалы при подготовке ко сну: к примеру, они особым образом укладываются в постель, следят, чтобы их ноги были закрыты или проверяют, нет ли под их кроватью «монстров». При наличии детских ритуалов ОКР следует заподозрить лишь в том случае, когда они нарушают адаптацию (например, занимают много времени или вызывают беспокойство больных) и сохраняются длительное время.

Злоупотребление психостимуляторами (например, амфетамином или кокаином) может индуцировать повторяющиеся действия, которые напоминают ритуалы при ОКР. «Пандинг» — термин, взятый из сленга шведских наркоманов, обозначает состояние, когда больной на фоне интоксикации психостимуляторами компульсивно выполняет бесцельные действия — например, собирает и разбирает бытовые устройства (Goodman et al., 1990). У лабораторных животных стереотипные действия можно вызвать введением психостимуляторов и агонистов дофаминовых рецепторов (Goodman et al., 1990).

Одно из объяснений, почему ОКР часто остается нераспознанным, заключается в том, что больные нередко скрывают свои симптомы, опасаясь, что их сочтут «сумасшедшими». Многие больные со временем приобретают способность маскировать свои симптомы, совершая компульсивные действия только наедине с собой или избегая ситуаций,

Таблица 6.3. Состояния, указывающие на возможность ОКР и смежных с ним расстройств

- Тревога
- Депрессия
- Озабоченность по поводу наличия заболевания (например, СПИДа, онкологической патологии или отравления)
- Тики
- Дерматит неясного происхождения или алопеция неясного происхождения (трихотилломания)
- Избыточная озабоченность внешним видом (дисморфобия)
- Послеродовая депрессия

которые могут их спровоцировать. В тех же случаях, когда компульсии могут быть выполнены только в публичном месте, они придают им видимость целесообразных действий, «встраивая» их в свою повседневную активность. Больные с ОКР часто не решаются признаться в наличии смущающих, неприемлемых для них мыслях, пока их специально не спрашивают об этом. Поэтому врач должен активно интересоваться наличием обсессивно-компульсивной симптоматики у больных с депрессией или тревогой — двумя состояниями, которые часто встречаются у больных с ОКР (коморбидны ему) и могут выступать в качестве его «масок». Эти и другие возможные маркеры ОКР и родственных ему расстройств приведены в табл. 6.3. ОКР можно подозревать у больных, которые не имеют факторов риска СПИДа, но настаивают на проведении повторных исследований на ВИЧ-инфекцию. Стойкие необоснованные опасения о возможных токсинах и других опасностях в окружающей среде также могут сигнализировать о наличии страхов загрязнения. Соматические проявления ОКР встречаются нечасто. К ним относятся необъяснимый дерматит, вызванный непрерывным мытьем рук или использованием моющих веществ, или алопеция неясного происхождения, которая может свидетельствовать о навязчивом выдергивании волос. Лица, которые часто обращаются к пластическим хирургам, но никогда не бывают удовлетворены результатами операций, могут страдать дисморфофобией и ОКР. Хорошо известна послеродовая депрессия, представляющая собой весьма серьезное осложнение. Однако вместе с депрессией после родов может возникать и ОКР, и его распознавание имеет исключительно важное значение для правильного лечения.

Течение

ОКР чаще всего проявляется в подростковом, юношеском и молодом возрасте. В возрасте старше 35 лет первые симптомы появляются менее чем у 10% больных. Самый ранний описанный возраст начала — 2 года. Почти 15% случаев ОКР проявляются до пубертата. У мальчиков ОКР встречается чаще, чем у девочек, причем в среднем ОКР у них развивается раньше. У взрослых больных с ОКР соотношение полов примерно 1:1. Это контрастирует с депрессией и паническим расстройством, которые у женщин встречаются гораздо чаще, чем у мужчин. В течение жизни ОКР развивается у 2–3% населения.

Течение заболевания обычно хроническое, причем у 85% больных отмечается волнообразное развитие с периодами ухудшений и улучшений, а у 5–10% больных — неуклонно прогрессирующее течение. Только у 5% больных наблюдается истинное ремиттирующее течение, когда периодически симптомы полностью исчезают. Но еще реже наблюдаются стойкие спонтанные ремиссии. Следует заметить, что эти данные получены не при эпидемиологическом исследовании, а при длительном наблюдении за группой больных, которым могла быть исходно свойственна тенденция к хронизации (Goodman et al., 1994). Возможно, многие больные, у которых наблюдаются спонтанные ремиссии, не попадают в поле зрения врачей или выходят из-под их наблюдения. В большинстве случаев клинический дебют ОКР не связан с какими-либо внешними событиями.

Коморбидные состояния

Самым частым коморбидным психическим расстройством у больных с ОКР является депрессия. У двух третей больных с ОКР в течение жизни диагностируют большую депрессию, а у трети больных ОКР депрессия выявляется уже при первом обследовании (Googman et al., 1994). Нередко именно развитие депрессии побуждает больного с ОКР обратиться к врачу. Существует также существенное клиническое «перекрывание» между ОКР и другими тревожными расстройствами, включая паническое расстройство, социальную фобию, генерализованное тревожное расстройство, сепарационное тревожное расстройство (страх перед разлукой). У больных с ОКР чаще, чем в популяции, встречаются также нервная анорексия, трихотилломания и дисморфофобия (рис. 6.1).

С другой стороны, симптомы ОКР могут проявляться в рамках другого первичного психического расстройства. Так, установлено, что обсессии и компульсии наблюдаются у 1–20% больных с шизофренией (Goodman et al., 1994). Отмечено, что при приеме некоторых нейролептиков нового поколения, таких как клозапин или рисперидон, у части больных с шизофренией происходит усиление обсессивно-компульсивной симптоматики. Данные специальной литературы свидетельствуют, что обсессивно-компульсивные симптомы при шизофрении благоприятно реагируют на препараты, которые обычно применяют для лечения ОКР, но эти средства могут усилить психотические симптомы. Симптомы ОКР часто выявляются у больных с аутизмом и другими общими (первазивными) расстройствами развития. Их традиционно не относят к ОКР из-за невозможности оценить уровень критики больного к своему состоянию.

Дифференциальный диагноз

Прежде чем окончательно установить диагноз ОКР, необходимо провести дифференциальную диагностику с несколькими другими распространенными состояниями. Как уже отмечалось, наличие критики к своему состоянию (на момент обследования или по анамнестическим данным) отличает ОКР от первичных психотических расстройств. Обсессии могут характеризоваться иррациональными страхами, но, в отличие от бреда, они не являются фиксированными, неподдающимися переубеждению мнениями. Чтобы отличить обсессии от психотических симптомов, например, от бреда влияния (когда больной, к примеру, утверждает, что «некто чужой посылает мне телепатические сообщения»), следует учитывать: пациенты с ОКР считают, что навязчивые мысли рождаются в их собственной голове. Обсессии иногда ошибочно расценивают как слуховые галлюцинации, когда больной, особенно ребенок, называет их «голосом в моей голове», но, в отличие от психотического больного, такой пациент оценивает их как свои собственные мысли.

Существуют определенные разночтения в литературе — как популярной, так и специальной, — обусловленные неточным употреблением терминов «обсессия» и «компульсия». Ранее были приведены четкие критерии обсессий и компульсий, необходимые для диагностики ОКР. Особенно важно помнить, что одной из ключевых особенностей компульсий при ОКР является то, что они не приносят чувства удовольствия и в лучшем случае лишь облегчают тревогу.

Многие больные, обращающиеся за лечением по поводу «компульсивной» еды, игры в азартные игры или мастурбации, ощущают неспособность контролировать свои действия и осознают патологический характер своего поведения. Но, в отличие от компульсий, подобные действия еще некоторое время назад ощущались как приносящие удовольствие. Аналогичным образом повторяющиеся мысли сексуального содержания должны быть квалифицированы не как обсессии, а как сверхценные идеи, — в том случае, если пациент либо получал некое сексуальное удовлетворение от этих мыслей либо пытался добиться от объекта этих мыслей ответных чувств. Женщина, утверждающая, что ее преследуют мысли о бывшем любовнике, несмотря на то, что она понимает необходимость расстаться с ним, определенно не страдает ОКР. В этом случае диагноз может звучать как эротомания (случай, изображенный в кинофильме «Смертельный аттракцион»), патологическая ревность или просто неразделенная любовь.

Болезненные переживания при депрессии, иногда называемые «депрессивной жвачкой», могут быть ошибочно квалифицированы как навязчивые мысли. Однако больной с депрессией обычно застревает на тех проблемах, которые волнуют большинство людей (например, достоинство личности или другие аспекты самооценки), но восприятие и интерпретация этих событий или проблем окрашены депрессивным фоном настроения. В отличие от обсессий, болезненные переживания обычно определяются больным как реальные проблемы. Другое отличие состоит в том, что больные с депрессией часто озабочены прошлыми ошибками и раскаянием в них, в то время как пациенты с ОКР скорее озабочены недавними событиями или предчувствиями предстоящих опасностей.

Беспокойство больных с *генерализованным тревожным расстройством (ГТР)* можно отличить от обсессий по содержанию и отсутствию облегчающих тревогу компульсий. Озабоченность больных с ГТР связана с реальными жизненными ситуациями (например, финансовым положением, профессиональными или школьными проблемами), хотя степень переживания по этому поводу явно избыточна. В отличие от этого, истинные обсессии обычно отражают иррациональные страхи, например, в связи с возможностью непреднамеренного отравления гостей во время званого обеда.

Особые трудности представляет дифференциальный диагноз между некоторыми сложными моторными тиками и компульсиями (например, повторяющимися прикосновениями). По определению, тики можно отличить от тикоподобных компульсий по степени произвольности и осмысленности движений. Например, когда больной вновь и вновь прикасается к определенному предмету, всякий раз ощущая позыв к этому действию, это должно расцениваться как компульсия только в том случае, если больной выполнял данное действие с осознанным желанием нейтрализовать нежелательные мысли или образы. В противном случае это действие следует квалифицировать как сложный моторный тик.

Не всегда удастся провести четкую грань и между соматическими обсессиями при ОКР и опасениями, свойственными ипохондрии. Одно из отличий между этими расстройствами, согласно DSM-IV, состоит в том, что больные ипохондрией озабочены тем, что уже страдают серьезным заболеванием, тогда как больные с ОКР скорее опасаются того, что могут заболеть в будущем. Тем не менее, существуют исключения из этого правила. Так, у некоторых пациентов, опасаящихся, что уже заболели (например, СПИДом), отмечаются клинические проявления, более характерные для ОКР. Следовательно, для того, чтобы диагностировать ОКР в подобных случаях, необходимо учесть дополнительные признаки, в частности, наличие множественных компульсий (например, ритуализированного поиска увеличенных лимфатических узлов или излишне тщательного мытья рук). Обращения к новым врачам или пов-

торные визиты к ним не могут рассматриваться как истинные компульсии. Наличие в настоящее время или в анамнезе других обсессивно-компульсивных симптомов, не связанных с соматическими опасениями, свидетельствует в пользу диагноза ОКР. Необоснованные страхи распространения заболевания также более характерны для ОКР. Наконец, течение ипохондрии в большей степени подвержено флуктуациям, чем ОКР.

Панические атаки могут наблюдаться при ОКС, но дополнительный диагноз панического расстройства не следует выставлять, если панические атаки не возникают спонтанно. У некоторых больных с ОКР панические атаки возникают под действием пугающих стимулов — например, если атака возникает у больного с навязчивым страхом заразиться СПИДом, если он неожиданно увидит следы крови. В отличие от пациента с паническим расстройством, такой больной страшится не самой панической атаки, а скорее последствий заражения.

Продолжаются дискуссии относительно взаимоотношений «компульсивных» самоповреждающих действий и ОКР. На сегодняшний день самоповреждающие действия (например, выдавление глаз, тяжелое обкусывание ногтей) не следует рассматривать как компульсии, позволяющие диагностировать ОКР. Аналогичным образом действия, которые приводят к физическому повреждению других лиц, также не укладываются в клинические рамки ОКР. Хотя больные с ОКР могут иметь навязчивые страхи совершить агрессивное действие, повинаясь иррациональным стимулам, они обычно не реализуют их на практике. Обследуя больного с агрессивными идеями, врач должен решить, основываясь на клиническом мышлении и данных анамнеза, являются ли эти симптомы обсессиями или фантазиями потенциально агрессивной личности. Если эти идеи больной продуцирует произвольно, то их не следует рассматривать как обсессии.

Взаимоотношение между ОКР и компульсивными чертами личности часто вызывает диагностические проблемы. С исторической точки зрения грань между ОКР и *обсессивно-компульсивным расстройством личности (ОКРЛ)* в психиатрической литературе всегда была размыта. DSM-IV создает нозологическую путаницу между тревожным расстройством, относящимся к оси I, и расстройством личности, относящимся к оси II, предлагая для обоих состояний схожие терминологические обозначения. Хотя некоторые больные с ОКР имеют черты личности, характерные для ОКРЛ — прежде всего перфекционизм (стремление к безукоризненности), застревание на деталях, нерешительность, — большинство больных с ОКР не удовлетворяют полностью критериям ОКРЛ, которые также включают скупость в выражении чувств, скарденность, избыточную увлеченность работой в ущерб отдыху. Исследования показывают, что не более чем у 15% больных с ОКР может быть диагностировано ОКРЛ (Goodman et al., 1994). Типичный больной с ОКРЛ — трудоголик и одновременно строгий надзиратель, который дома презирает сантименты и настаивает, чтобы семья беспрекословно следовала его желаниям. Более того, этот человек не проявляет критики к своему поведению и вряд ли по собственной воле обратится за помощью к психиатру. Строго говоря, диагностические критерии ОКРЛ не предусматривают наличия обсессий и компульсий. Накопительство обычно рассматривается как симптом ОКР, хотя оно упоминается и как критерий ОКРЛ. Важно подчеркнуть, что если человек интересуется всеми нюансами выполняемой работы, трудолюбив и упорно

работает, — это не означает, что у него ОКРЛ. На самом деле эти личностные черты весьма полезны во многих ситуациях, в том числе и при обучении медицине.

В рамках настоящего обсуждения мы придерживались консервативного подхода к феноменологии ОКР. Поскольку ОКР представляет собой область соприкосновения аффективных, психотических и экстрапирамидных расстройств, не вызывает удивления, что на практике клиницисту бывает нелегко определить и квалифицировать то или иное расстройство. Поскольку стандартизированные диагностические критерии для психических заболеваний должны быть надежными, их валидность следует подтверждать эмпирической проверкой.

Патогенез

Состояния, напоминающие ОКР, впервые были описаны более 300 лет назад. На каждом этапе развития представлений об ОКР они претерпевали изменения под влиянием интеллектуального и научного климата эпохи. В ранних теориях состояния, подобные ОКР, объясняли извращенными религиозными переживаниями. Английские авторы XVIII — конца XVII века приписывали навязчивые богохульные образы влиянию сатаны. Даже сегодня некоторые больные с обсессиями «добросовестности» по-прежнему считают себя одержимыми дьяволом и пытаются изгнать из себя нечистую силу. Французские авторы XIX века, обсуждая обсессии, подчеркивали центральную роль сомнений и нерешительности. В 1837 году французский врач Эскирол (Esquirol) использовал термин «*folie du doute*» («болезнь сомнений») — для определения этой группы симптомов (Pitman, 1994). Позднее французские авторы, в том числе Пьер Жане (Pierre Janet) в 1902 г., связывали развитие навязчивых состояний с утратой воли и низкой ментальной энергией (Pitman, 1994).

На протяжении большей части XX века доминировали психоаналитические теории ОКР. Согласно им, обсессии и компульсии — это своего рода защитные механизмы, которые представляют собой неадаптивные попытки справиться с нерешенным бессознательным конфликтом, берущим началом на ранних стадиях психосексуального развития. Психоанализ предлагает изысканную метафору психической деятельности, однако она не основана на доказательствах, полученных при исследовании мозга. Эти теории утратили привлекательность, поскольку не привели к разработке эффективных и воспроизводимых методов лечения. Психоаналитики сделали основной акцент на символическом значении обсессий и компульсий, но не уделили достаточного внимания форме симптомов — повторяющимся неприятным для больного бессмысленным насильственным мыслям и действиям. Между тем содержание симптомов скорее свидетельствует о том, что наиболее важно для данного больного или что его пугает, но это никак не объясняет, почему именно у данного больного развилось ОКР. С другой стороны, содержание некоторых симптомов, например, связанных с очищением или накопительством, можно объяснить активацией стереотипных программ действий (например, незрелых сложных поведенческих актов), реализуемых теми областями мозга, которые вовлечены при ОКР (Swedo, 1989).

В противоположность психоанализу, модели ОКР, разработанные на основе теории научения, завоевали популярность благодаря успехам поведенческой терапии. Поведенческая терапия не озадачивает себя психологической трактовкой смысла симптомов. Согласно поведенческим теориям, обсессии и компульсии закрепляются сначала по механизму классического, а затем и оперантного условного рефлекса (Meyer, 1996). Однако теория научения не может объяснить всех аспектов ОКР. Например, с ее помощью невозможно понять, почему некоторые компульсии сохраняются, несмотря на то, что вызывают тревогу, а не уменьшают ее. Поскольку компульсии рассматриваются как реакция на обсессии, теория научения не в состоянии объяснить случаи, в которых имеются только компульсии. Кроме того, с позиций

этой теории невозможно понять, почему обсессивно-компульсивная симптоматика возникает при органических поражениях головного мозга. Несмотря на эти концептуальные ограничения, эффективность метода поведенческой терапии, основанной на экспозиции (предъявлении вызывающих опасения стимулов) и предупреждении реакции, не вызывает сомнений и подтверждена в многочисленных исследованиях (van Balkom et al., 1994).

На протяжении последних 30 лет нейромедиатор серотонин (5-гидрокситриптамиин, 5-НТ) остается основной мишенью для исследований нейрохимических механизмов ОКР. Роль серотонинергических систем мозга в развитии ОКР подтверждена результатами испытаний лекарственных средств и, прежде всего, высокой эффективностью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Однако теории патогенеза, которые строятся на основании предполагаемого механизма действия эффективных лекарственных средств, могут тем не менее быть ошибочными. Резонно предположить, что СИОЗС скорее могут оказывать свое лечебное действие через усиление функционирования компенсаторных систем, остающихся интактными, нежели путем коррекции первичного дефекта. Подтверждение патогенетической роли серотонина можно получить путем исследования прямого измерения нейрохимических показателей или с помощью функциональной нейровизуализации. Хотя результаты подобных исследований, действительно, свидетельствуют о некой дисфункции серотонинергической системы, они оказались не в состоянии точно охарактеризовать ее и вскрыть первичный дефект (Bagt et al., 1992). Примером подобных исследований может служить изучение поведенческих и биохимических эффектов смешанного агониста/антагониста серотониновых рецепторов мета-хлорофенилпиперазина при ОКР. Результаты этого исследования существенно варьировали не только в разных лабораториях, но и в пределах одной лаборатории (Bagt et al., 1992). В отличие от панического расстройства, при ОКР не получены данные, свидетельствующие о дисфункции норадренергических путей.

Новый этап изучения патогенеза ОКР связан с разработкой следующих направлений: 1) изучением роли иных нейромедиаторов, помимо серотонина; 2) выяснением роли нейронных кругов в головном мозге; 3) идентификацией различных подтипов ОКР; 4) исследованием аутоиммунных механизмов. Некоторые современные теории патогенеза ОКР включают многие из этих элементов.

Накапливаются доказательства, в том числе данные функциональной нейровизуализации, которые свидетельствуют о важной роли в патогенезе ОКР нейронного круга, включающего базальные ганглии и орбитофронтальную кору. Повышение метаболической активности орбитофронтальной коры и передней поясной коры является наиболее постоянной находкой при исследовании больных ОКР с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и *функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ)* (Schwartz, 1997). Некоторые исследователи предполагают, что повышенная активность этих зон является следствием дисфункции хвостатого ядра, тесно связанного с ними. Ученые (Baxter et al., 1996) предположили, что патологическая активация орбитофронтальной и поясной коры объясняется дисбалансом между прямым и непрямым путями в стриато-паллидо-таламо-кортикальном круге. В результате, поступающая информация ошибочно интерпретируется как сигналы неблагополучия, возникает ощущение, что «что-то идет не так», появляется потребность в совершении определенных корректирующих действий. У больного с ОКР этот процесс проявляется навязчивыми беспокоящими больного мыслями и активизацией самозащитного поведения, примером которого могут служить перепроверка своих действий или мытье рук.

Общепринятым является положение, что ОКР — этиологически гетерогенное состояние. Прямые доказательства этому дает практика. В литературе можно найти многочисленные сообщения о развитии обсессивно-компульсивной симптоматики при энцефалите Экономо, черепно-мозговой травме, отравлении угарным газом, инсульте, ревматической хорее (хорее Сиденгама), болезни Гентингтона и других двусторонних повреждениях базальных ганглиев (Goodman et al., 1990). Широкая вариабельность, проявляющаяся в реакции на лечение, течении, спектре сопутствующих расстройств, также свидетельствует о гетерогенности ОКР.

Кроме того, гетерогенность объясняет, почему результаты исследования нейробиологических изменений при ОКР оказываются столь различными. Наиболее обосновано выделение в качестве отдельного подтипа случаев ОКР, связанных с СТ или хроническими тиками. Позднее будет обсужден вопрос о роли дисфункции дофаминергических систем при СТ. Основываясь на экспериментальных и клинических данных, исследователи (Goodman et al., 1990) предположили, что обсессивно-компульсивная симптоматика у больных с СТ опосредуется или контролируется взаимодействием между серотонинергической и дофаминергической системами.

В последние годы выдвинуто предположение, что некоторые случаи ОКР с началом в детском возрасте вызваны аутоиммунным процессом, запускаемым инфекцией и подобным тому, что имеет место при хорее Сиденгама — одном из поздних проявлений ревматизма (Swedo et al., 1994). Следует учитывать, что обсессивно-компульсивная симптоматика выявляется более чем у 70% больных с хореей Сиденгама (Swedo et al., 1994). Развитие хорей Сиденгама связывают с образованием антител к бета-гемолитическому стрептококку группы А, которые перекрестно реагируют с нейронами базальных ганглиев и других отделов мозга (Murphy et al., 1997). Swedo ввел термин PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus) для описания случаев ОКР с началом в детском возрасте, которые, как и хорея Сиденгама, развились остро вслед за стрептококковой инфекцией и характеризуются присутствием неврологической симптоматики флуктуирующим течением (Swedo, 1994). Эта теория открывает новое направление, которое, несомненно, будет предметом интенсивных исследований в ближайшие годы.

В последние годы наметилась также тенденция выходить за пределы катехоламинергических нейромедиаторных систем и исследовать роль других нейромедиаторов при ОКР, включая нейропептиды. Ученые (Leckman et al., 1994) предположили, что в основе ОКР у некоторых больных может лежать изменение нейронных функций, связанных с окситоцином. В одном из проведенных ими исследований уровень окситоцина в цереброспинальной жидкости у больных с изолированным ОКР оказался выше, чем у здоровых и больных с тиками (с сопутствующим ОКР или без него). Необходимы дополнительные исследования возможной роли нейропептидов в патогенезе и лечении ОКР.

Лекарственные средства, применяемые при ОКР

В прошлом ОКР считалось состоянием, резистентным к лечению. Традиционные методы психотерапии, основанные на психоаналитических принципах, редко приносили успех. Разочаровывали и результаты применения различных лекарственных препаратов. Однако в 1980-х годах ситуация изменилась в связи с появлением новых методов поведенческой терапии и фармакотерпии, эффективность которых была подтверждена в крупномасштабных исследованиях. Наиболее эффективной формой поведенческой терапии при ОКР является метод экспозиции и предупреждения реакции. Экспозиция заключается в помещении больного в ситуацию, которая провоцирует дискомфорт, связанный с obsессиями. Одновременно больному дается инструкция, как сопротивляться выполнению компульсивных ритуалов — предупреждение реакции (Foa et al., 1985).

Основными средствами лечения ОКР в настоящее время являются кломипрамин или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Фармакология СИОЗС подробно рассмотрена в главе 4. В настоящей главе обсуждены только особенности их действия при ОКР. Кломипрамин, имея трициклическую природу, является ингибитором обратного захвата серотонина. Трициклические антидепрессанты подробно

обсуждались в главе 4, в данной главе рассмотрены только те особенности кломипрамина, которые отличают его от других представителей этой фармакологической группы.

Современная эра в фармакотерпии ОКР началась во второй половине 60-х годов с наблюдения, что кломипрамин, но не другие трициклические антидепрессанты (такие как имипрамин), эффективен при ОКР. Кломипрамин — 3-хлоровый аналог трициклического имипрамина — в 100 раз сильнее тормозит обратный захват серотонина, чем исходное вещество. Эти отличительные клинические и фармакологические особенности кломипрамина позволили сформулировать гипотезу о роли серотонина в патогенезе ОКР (Goodman et al., 1990). Преимущество кломипрамина над плацебо и несеротонинергическими антидепрессантами подтверждено многочисленными исследованиями с двойным слепым контролем (DeVeugh—Geiss et al., 1991). Эффект кломипрамина при ОКР изучен наиболее тщательно. Кломипрамин был первым препаратом, получившим разрешение FDA на применение в США при ОКР. Десметилкломипрамин — основной метаболит кломипрамина — эффективно блокирует обратный захват как серотонина, так и норадреналина. При длительном лечении десметилкломипрамин достигает более высокой концентрации в плазме, чем исходное вещество. Большинство побочных эффектов кломипрамина можно предсказать, исходя из его взаимоотношений с различными рецепторами. Как и другие трициклические антидепрессанты, при применении кломипрамина часто наблюдаются побочные эффекты, вызванные блокадой ацетилхолиновых рецепторов (например, сухость во рту или запоры). В то же время, тошнота и тремор при приеме кломипрамина встречаются столь же часто, как и при применении СИОЗС. При приеме кломипрамина могут возникать также импотенция и аноргазмия. Многие больные жалуются на сонливость и повышение веса. Особую озабоченность вызывает возможность кломипрамина удлинять интервал QT и вызывать эпилептические припадки. Риск эпилептических припадков значительно возрастает при назначении доз, превышающих 250 мг/сут. Намеренный прием высокой дозы кломипрамина (передозировка) может привести к летальному исходу.

В последние годы при ОКР проведены клинические испытания антидепрессантов нового поколения, которые являются одновременно и сильными, и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. К этой группе относятся флувоксамин, пароксетин, сертралин, флуоксетин и циталопрам. В отличие от кломипрамина, ни один из этих препаратов не утрачивает своей селективности, блокируя обратный захват серотонина *in vivo*. Кроме того, в отличие от кломипрамина и других трициклических средств, эти препараты не оказывают сколько-нибудь существенного воздействия на гистаминовые, ацетилхолиновые рецепторы и альфа-адренорецепторы. К настоящему времени в клинических испытаниях доказана эффективность при ОКР всех существующих СИОЗС. Как и ранее кломипрамин, флувоксамин оказался более эффективным в отношении обсессивно-компульсивной симптоматики, чем дезипрамин (Goodman et al., 1990). В США FDA разрешила к применению при ОКР у взрослых флувоксамин, флуоксетин, пароксетин и сертралин. Антиобсессивный эффект флувоксамина подтвержден также и у детей. СИОЗС, как правило, хорошо переносятся больными. Наиболее частыми побочными эффектами являются тошнота, сонливость, инсомния, тремор и сексуальная дисфункция, особенно аноргазмия. В то же время сколько-нибудь серьезных опасений в отношении безопасности лечения не возникает, а риск при передозировке препаратов невелик.

Антидепрессанты, которые не оказывают существенного блокирующего действия на обратный захват серотонина (например, дезипрамин), обычно неэффективны при ОКР. В этом отношении ОКР резко контрастирует с депрессией и паническим расстройством, которые, как показывает большинство исследований, одинаково хорошо реагируют на антидепрессанты — вне зависимости от степени селективности их влияния на обратный захват катехоламинов. Это и другие отличия, выявляющиеся при сравнительной оценке эффективности лекарственных средств и электросудорожной терапии (ЭСТ) при ОКР, депрессии и паническом расстройстве, приведены в табл. 6.4. Тем не менее показатели эффективности СИОЗС и кломипрамина при ОКР ниже, чем при депрессии или паническом расстройстве. Если при депрессии и паническом расстройстве реакция на лечение часто имеет характер «все или ничего», то при ОКР скорее имеет градуированный характер и часто оказывается неполной. Если исходить из строгих критериев эффективности, то клинически значимое улучшение при лечении СИОЗС или кломипразином можно отметить лишь у 40–60% больных с ОКР.

Блокада обратного захвата серотонина, вероятно, является лишь первым шагом в цепочке процессов, в конечном итоге предопределяющих антиобсессивный эффект. Основываясь на данных электрофизиологических исследований у лабораторных животных, исследователи (Blier et al., 1996) предположили, что механизм действия СИОЗС при ОКР связан с усилением серотонинергической передачи в орбитофронтальной коре, которое наблюдается при длительном приеме этих препаратов.

Поскольку в настоящее время существует несколько эффективных ингибиторов обратного захвата серотонина, для того, чтобы сделать выбор, важно знать, отличаются ли они по антиобсессивной активности. Метаанализ результатов проведенных многоцентровых исследований показывает, что кломипрамин превосходит по эффективности флуоксетин, сертралин и флувоксамин (Griest et al., 1995). Тем не менее, результаты метаанализа надо воспринимать с осторожностью — они могут зависеть от неодинаковых характеристик пациентов, включенных в разные исследования. Более ранние многоцентровые исследования кломипрамина проводились в то время, когда не было других эффективных средств, тогда как в последующие исследования нередко включались больные, резистентные к другим препаратам (в том числе кломипразину). Наилучший способ сопоставить эффективность лекарственных средств — провести прямое сравнительное рандомизированное исследование с двойным слепым контролем. Результаты нескольких таких исследований, сравнивавших эффективность СИОЗС и кломипрамина, недавно опубликованы (Koran et al., 1996; Bissierre et al., 1997). В целом, эти исследования не обнаружили преимущество кломипрамина над СИОЗС. Что касается побочных эффектов, то здесь результат был иным. При применении СИОЗС отмечено меньше серьезных побочных

Таблица 6.4. Сравнительная эффективность психотропных средств при ОКР, депрессии и паническом расстройстве

	СИОЗС	ТЦА		Ингибиторы МАО	ЭСТ	Бензодиазепины
	(например, флувоксамин)	(кломипрамин)	(например, имипрамин)	(например, фенелзин)		(например, алпразолам)
ОКР	XXX	XXX	X	X	X	X
Депрессия	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	—
Панические расстройства	XXX	XXX	XXX	XXX	—	XXX

Примечание: диапазон эффективности — от X (слабые доказательства/низкая эффективность) до XXX (несомненные доказательства/высокая эффективность).

Обозначения: СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ТЦА— трициклические антидепрессанты, МАО — моноаминоксидаза, ЭСТ — электросудорожная терапия.

эффектов, чем при использовании кломипрамина, и переносимость СИОЗС в целом была лучше, чем у кломипрамина.

Клиническая фармакология

В этом разделе изложены практические рекомендации по фармакотерапии ОКР. Ключевые этапы в выборе лечения отражены в алгоритме на рис. 6.3.

Начальная фаза лечения. Распознавание и правильная диагностика ОКР — первый шаг на пути к правильному лечению этого состояния. Например, у больных с ОКР часто выявляются симптомы депрессии и тревоги, и если врач обращает внимание именно на них, но не замечает проявлений ОКР, то назначенное им лечение будет неэффективным, поскольку далеко не все антидепрессанты и лишь единичные анксиолитики (и то под большим вопросом) обладают антиобсессивной активностью. С другой стороны, терапия, эффективная при ОКР, может быть малоэффективной при лечении другого расстройства, например, бредовых нарушений при шизофрении или обсессивно-компульсивного расстройства личности.

Лечение ОКР следует начинать с 10–12-недельного приема одного из СИОЗС в адекватной дозе. Предпочтение отдается СИОЗС, поскольку они лучше переносятся и более безопасны, чем кломипрамин, но не уступают ему по эффективности. При выборе препарата из группы СИОЗС ориентируются на профиль ожидаемых побочных эффектов и фармакокинетические особенности. Практически невозможно предсказать, какой препарат у данного конкретного пациента окажется более эффективным. На ранней стадии лечения основная проблема — обеспечить комплаентность больного, убедив его принимать препарат в строгом соответствии с назначенной схемой. Особые трудности возникают из-за того, что симптомы, хотя и могут вызывать выраженный дискомфорт и функциональные нарушения, сохраняются годами, и больные к ним почти привыкают. Дозу СИОЗС можно постепенно увеличивать каждые 3–4 дня при амбулаторном лечении (и несколько быстрее при лечении в условиях стационара), но при появлении побочных эффектов (особенно тошноты) скорость наращивания дозы снижают. Флуоксетин, пароксетин, сертралин и циталопрам могут назначаться один раз в день. Вкладыш-инструкция рекомендует начинать лечение кломипрамином и флувоксамином с двукратного приема, но в большинстве случаев и эти препараты можно принимать один раз в сутки, обычно на ночь, поскольку они нередко вызывают седативный эффект. В противоположность этому, флуоксетин обладает активирующим действием, поэтому его предпочтительнее принимать утром, чтобы препарат не нарушал сон. Если на фоне приема флувоксамина у больного появилась инсомния, схема должна быть изменена таким образом, чтобы основная часть суточной дозы или вся суточная доза была назначена утром.

Хотя среди экспертов существует согласие относительно того, что адекватная продолжительность пробного лечения антидепрессантом должна быть 10–12 недель, менее однозначны их мнения в отношении уровня адекватной дозы. Некоторые (но не все) исследования СИОЗС и кломипрамина, при которых дозы препаратов были фиксированными, показывают, что более высокие дозы при ОКР эффективнее, чем более низкие. В случае пароксетина доза 20 мг не превосходила по эффективности плацебо, а минимальная эффективная доза составила 40 мг/сут (Wheadon et al., 1993).

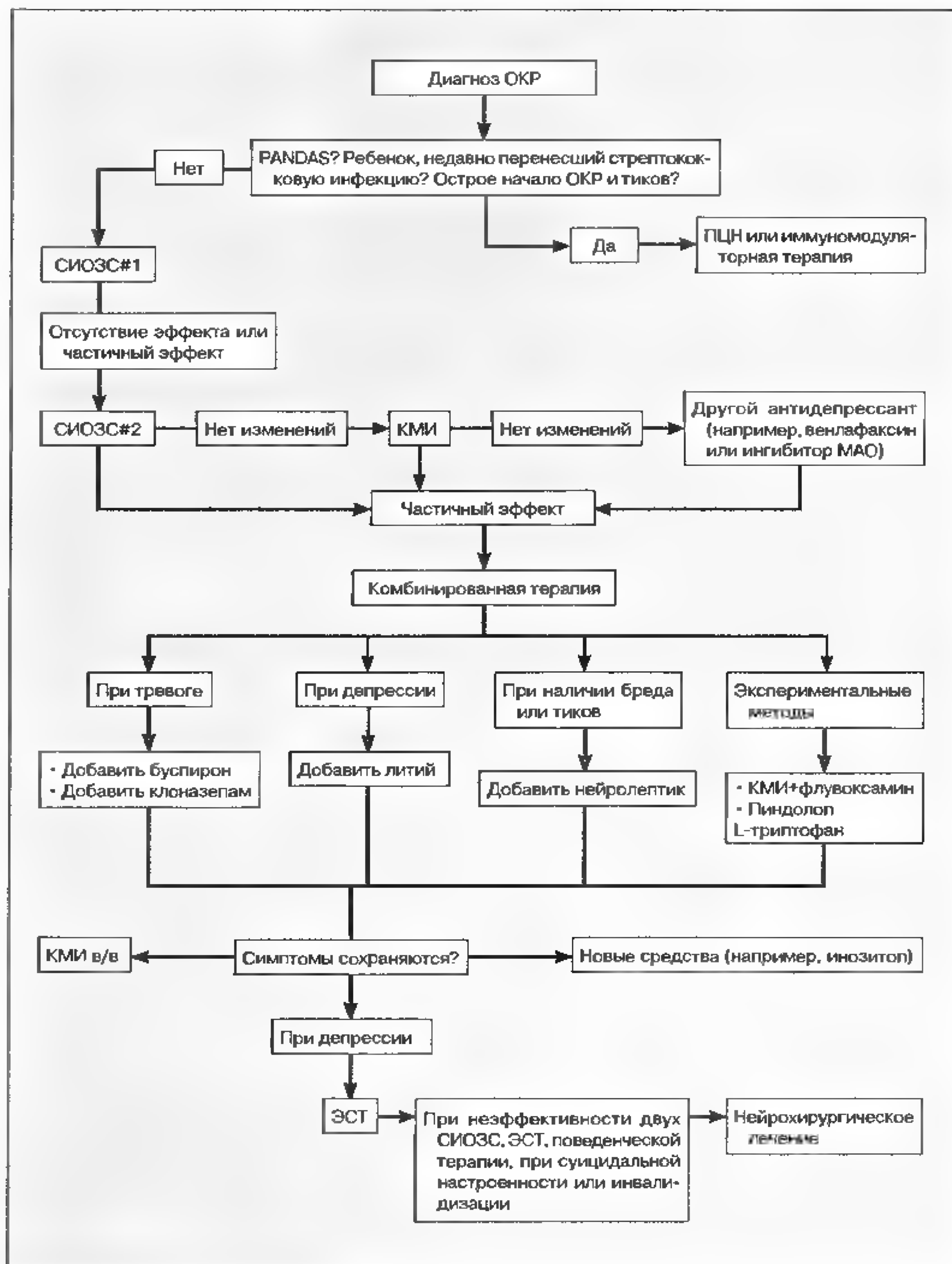


Рис. 6.3. Алгоритм фармакотерапии обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР):
 КМИ — кломипрамин, ЭСТ — электросудорожная терапия, MAO — моноаминооксидаза, PANDAS — педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, связанное со стрептококковой инфекцией, ПЦН — пенициллин, СИОЗС — селективный ингибитор обратного захвата серотонина

Исследования флуоксетина при ОКР показали, что доза 60 мг/сут эффективнее, чем доза 20 мг/сут, но и дозы 20 и 40 мг/сут были более эффективны, чем плацебо (Tollefson et al., 1994). Однако в дозе 60 мг/сут флуоксетин чаще вызывал побочные эффекты, чем в более низких дозах. На практике рекомендуется назначать флуоксетин в дозе 40 мг/сут примерно на 8 недель — и лишь после этого принимать решение о дальнейшем повышении дозы. Для того чтобы правильно оценить эффективность того или иного препарата, должны быть определены критерии адекватности пробного лечения. Пробная терапия кломипрамином, флувоксамином, флуоксетином, сертралином, пароксетином и циталопрамом должна продолжаться 10–12 недель, при этом минимальная суточная доза препарата должна составлять соответственно 150, 150, 40, 150, 40 и 40 мг. Хотя пробное лечение флуоксетином в дозе 40 мг/сут в течение 8–12 недель представляется адекватным, заключение о резистентности к флуоксетину следует выносить лишь после того, как его доза была повышена до 80 мг/сут (при условии хорошей переносимости препарата).

Многоцентровое исследование флувоксамина у подростков и детей 8 лет и старше с ОКР показало, что в этом возрасте следует начинать лечение с дозы 25 мг на ночь. Затем каждые 3–4 дня дозу следует повышать на 25 мг, максимум — до 200 мг/сут. Начиная с дозы 75 мг/сут, флувоксамин следует принимать 2 раза в день, при этом большую часть дозы назначают на ночь. У пожилых лиц и больных с печеночной недостаточностью, как правило, используют более низкие дозы.

Длительная терапия. До сих пор остается неясным, как долго больные с ОКР должны принимать препарат после того, как они отреагировали на пробную терапию. На практике большинство больных продолжает прием препарата в течение как минимум 1 года, в некоторых случаях требуется постоянное лечение. Вероятность рецидива в случае внезапного прекращения приема антидепрессанта при ОКР весьма высока — в некоторых исследованиях она достигает 90% (Pato et al., 1990). В связи с этим необходимо специальное контролируемое исследование, для того чтобы определить, приводит ли постепенная отмена препарата в течение длительного времени (например, в течение 6 месяцев и более), как это обычно имеет место в клинической практике, к более низкому уровню рецидивов. Альтернативой постепенной, но неуклонной отмене препарата может быть снижение дозы до нового стабильного уровня. Как показывают клинический опыт и недавнее исследование (Ravizza et al., 1996), поддерживающая доза при ОКР может быть ниже, чем та, что требуется для достижения первоначального терапевтического эффекта.

При внезапной отмене кломипрамина, пароксетина, флувоксамина и сертралина возможны побочные эффекты. О синдроме отмены при внезапном прекращении приема флуоксетина сообщалось относительно редко, что объясняется более длительным периодом полуэлиминации первичного препарата и его метаболита норфлуоксетина. Комплекс симптомов при отмене СИОЗС вариабелен, но особенно часто включает гриппоподобные симптомы, головокружение, дурноту, инсомнию, яркие сновидения, раздражительность и головную боль, которые продолжаются несколько дней, иногда более 1 недели. Хотя серьезные побочные эффекты при этом не регистрируются, указанные симптомы причиняют больным выраженный дискомфорт. Чтобы уменьшить риск синдрома отмены, рекомендуют постепенно снижать дозу кломипрамина и всех СИОЗС, за исключением флуоксетина.

Коррекция побочных эффектов. В силу хронической природы болезни даже легкие побочные эффекты лекарственных препаратов могут оказывать существенное влияние на комплаентность и качество жизни больных. Как показывает клинический опыт, при длительной терапии кломипрамином больных чаще всего беспокоят повышение массы тела, сонливость, сексуальная дисфункция (импотенция или аноргазмия), сухость во рту, задержка мочи, запоры, тремор. При приеме кломипрамина возможно повышение уровня печеночных трансаминаз в крови, поэтому проводить печеночные пробы следует как минимум один раз в год. Эти же рекомендации актуальны при подозрении на лекарственный гепатит. При добавлении препарата, повышающего концентрацию в плазме трициклических антидепрессантов, может потребоваться снижение дозы кломипрамина. При длительном приеме СИОЗС больных могут беспокоить дневная сонливость, нарушение сна, аноргазмия, повышение массы тела (не столь частое, как при приеме кломипрамина), тремор. Сонливость наиболее выражена в утреннее время и особенно часто проявляется при монотонной деятельности, например, при вождении автомобиля. Поскольку побочные эффекты часто имеют дозозависимый характер, при их появлении в первую очередь следует снизить дозу препарата. В некоторых случаях для коррекции инсомнии или сексуальной дисфункции прибегают к назначению дополнительного средства.

При наличии у больного, принимающего СИОЗС, инсомнии важно исключить возможность, что это является следствием неадекватной терапии коморбидной депрессии или постоянных обсессивных мыслей. Если эти причины исключены, то целесообразно назначить препарат для коррекции этого побочного эффекта. Чаще всего в этой ситуации используют антидепрессант тразодон, являющийся производным триазолопиридина (50–100 мг на ночь), поскольку он оказывает седативное действие, не вызывая зависимости (Nierenberg et al., 1994). Альтернативой тразодону может быть бензодиазепин со снотворным действием. Следует учитывать, что флувоксамин может повышать концентрацию в плазме триазолобензодиазепинов (например, альпразолама) путем торможения его метаболизма в печени, но не влияет на метаболизм лоразепама. Золпидем структурно отличается от бензодиазепинов, хотя и является агонистом бензодиазепиновых рецепторов. Он имеет преимущество перед бензодиазепинами, поскольку, по некоторым данным, в меньшей степени вызывает зависимость и амнестический эффект.

Развитие сексуальной дисфункции у больных, принимающих психотропные средства, всегда требует комплексного обследования для выявления ее причины. В тех случаях, когда ее можно связать с приемом препарата, предлагают несколько вариантов действий. Сообщалось, что ципрогептадин — антигистаминный препарат, блокирующий также 5-HT₂-рецепторы, — способствует обратному развитию аноргазмии и задержки эякуляции, вызванных серотонинергическими средствами, в частности флуоксетином (Arnott, Nunn, 1991). Однако при приеме ципрогептадина нередко наблюдается сонливость, которая может иметь дозозависимый характер. По данным небольшого открытого исследования, антагонист α_2 -адренорецепторов йохимбин может противодействовать неблагоприятному влиянию на сексуальную сферу кломипрамина и флуоксетина (Jacobson, 1992). Описан также случай регресса сексуальной дисфункции у 50-летнего больного, вызванной флуоксетином, при добавлении бупропиона (Labbate, Pollack, 1994). Механизм положительного действия бупропиона на сексуальную функцию остается неясным. Сообщалось также о положительном эффекте лекарственных каникул, который был установлен в открытом исследовании у 30 больных с сексуальной дисфункцией, вызванной СИОЗС (Rothschild, 1995). Больные, принимавшие пароксетин и сертралин, но не флуоксетин, сообщили о значительном улучшении сексуальной функции после двухдневных лекарственных каникул.

Подходы к лечению резистентных случаев ОКР

Несмотря на достижения в фармакотерапии ОКР, примерно у 50% больных не удается добиться необходимого эффекта с помощью одного препарата. Более того, даже в тех случаях, когда отмечается положительный эффект, полностью устранить симптомы удается только в небольшой их части. В связи с этим необходимы новые, более совершенные подходы к лечению ОКР, резистентного к медикаментозной терапии.

Повышение дозы и замена антидепрессанта. Если прием СИОЗС или кломипрамина оказался недостаточно эффективным, то при хорошей переносимости препарата его дозу можно повысить до максимального рекомендованного уровня. К счастью, СИОЗС обычно безопасны даже в высокой дозе. В противоположность этому, кломипрамин обычно не следует назначать в дозе, превышающей 250 мг/сут без тщательного медицинского контроля (например, регулярной регистрации ЭКГ) и строгих показаний.

Хотя в литературе обсуждается вопрос о целесообразности назначения СИОЗС при неэффективности кломипрамина, имеются многочисленные примеры того, что СИОЗС способны улучшить состояние больного, если другой препарат, в том числе и кломипрамин, оказался неэффективным. Авторы подобных сообщений рекомендуют назначать новый СИОЗС, если адекватное пробное лечение другим представителем этого класса оказалось безуспешным. При частичном эффекте, как правило, рекомендуется перейти к комбинированной терапии. Если больной не переносит один из СИОЗС, то рекомендуют попробовать другой препарат, выбрав его с учетом возможных побочных эффектов.

При неэффективности СИОЗС или кломипрамина возможно назначение и других классов антидепрессантов. Предварительные данные свидетельствуют, что венлафаксин эффективен у части больных с ОКР. Ингибитор моноаминоксидазы фенелзин тоже может быть полезным при ОКР, однако заранее предсказать, у кого из больных он окажется эффективным, по клиническим данным невозможно.

Комбинированная терапия: добавление к СИОЗС или кломипрамину другого препарата. Если монотерапия СИОЗС или кломипрамином привела лишь к частичному улучшению либо если два курса пробной терапии разными СИОЗС оказались безуспешными, то показана комбинированная терапия. На сегодняшний день большинство стратегий комбинированной терапии предусматривает добавление к ранее назначенному СИОЗС или кломипрамину второго препарата, способного модулировать серотонинергическую передачу, например, триптофана, фенфлурамина, лития, буспирона, пиндолола или другого СИОЗС. Возможно и добавление нейролептика.

Описаны лишь отдельные случаи, при которых было эффективным добавление триптофана — аминокислоты-предшественника серотонина. В настоящее время пероральные препараты триптофана не применяются в США из-за риска развития эозинофильного миалгического синдрома — весьма серьезного заболевания крови и соединительной ткани с возможным летальным исходом. Blier и Bergeron (1996), работающие в Канаде, где триптофан продолжают использовать, сообщили о положительном эффекте добавления триптофана у больных с ОКР, принимавших комбинацию СИОЗС и пиндолола.

В небольших открытых исследованиях добавление к СИОЗС d, l-фенфлурамина (пондидина) или дексфенфлурамина (редукса), усиливающих высвобождение серотонина и блокирующих его обратный захват, привело к ослаблению симптомов ОКР. Однако контролируемых исследований этих препаратов не проводилось. В сентябре 1997 году производитель (Wyeth—Ayerst) отозвал препараты с рынка после сообщения о серьезных кардиальных осложнениях (Connolly et al., 1997). Кроме того, при применении этих веществ возможны такие серьезные осложнения, как первичная легочная гипертензия, нейротоксические эффекты и серотониновый синдром (при комбинировании с СИОЗС).

Доказано, что добавление препарата лития усиливает действие антидепрессантов при депрессии. Предполагают, что литий потенцирует действие антидепрессантов, усиливая серотонинергическую передачу за счет увеличения пресинаптического высвобождения серотонина в некоторых отделах мозга. Несмотря на несколько ранних обнадеживающих сообщений, эффективность добавления лития при ОКР не удалось подтвердить в контролируемых исследованиях (Goodman et al., в печати). Хотя в целом эффективность лития при ОКР мала, у отдельных больных он может быть полезным, особенно при наличии выраженной депрессивной симптоматики.

В двух открытых исследованиях добавление парциального агониста 5-HT_{1A}-рецепторов буспирона к ранее назначенному флуоксетину привело к улучшению у больных с ОКР (Goodman et al., в печати). Однако эти обнадеживающие данные не были подтверждены в трех последующих исследованиях с двойным слепым контролем (Goodman et al., в печати). Добавление буспирона может быть полезным у больных с ОКР при наличии сопутствующего генерализованного тревожного расстройства.

Пиндолол — неселективный антагонист бета-адренорецепторов, обладающий также высоким сродством к 5-HT_{1A}-рецепторам и блокирующий пресинаптическое действие агонистов 5-HT_{1A}-рецепторов. В некоторых исследованиях показано, что пиндолол может ослаблять или усиливать действие антидепрессантов при депрессии. Аналогичные исследования при ОКР пока не позволили сделать окончательное заключение (Goodman et al., в печати), но в настоящее время проводятся дополнительные исследования.

Некоторым больным с ОКР, резистентным к монотерапии СИОЗС, врачи назначают одновременно два СИОЗС. Однако эта стратегия мало обоснована как эмпирически, так и теоретически. Преимущества назначения двух препаратов СИОЗС перед высокой дозой одного препарата трудно объяснить, исходя из современных представлений о фармакодинамике этих средств. Необходимы двойные слепые контролируемые исследования, сравнивающие эффективность приема двух препаратов с монотерапией СИОЗС в высокой дозе.

Хотя сами по себе нейролептики при ОКР неэффективны, накапливаются данные, что комбинация СИОЗС и нейролептика может быть полезной у части больных с ОКР, связанного с тиками (McDougle et al., 1994). Как показывают двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, добавление галоперидола к флувоксамину у больных, резистентных к антидепрессанту, может привести к улучшению. В одном из исследований была проведена рандомизация больных, оказавшихся резистентными к монотерапии флувоксамином. В течение последующих 4 недель больным дополнительно к фиксированной дозе флувоксамина были назначены галоперидол или плацебо. Оказалось, что комбинация галоперидола и флувоксамина привела к более значительному уменьшению симптомов ОКР у больных с коморбидными тиками. По предварительным данным, атипичный нейролептик рисперидон (рисполепт), блокирующий как дофаминовые, так и серотониновые 5-HT₂-рецепторы, способен уменьшать ОКР при добавлении к СИОЗС.

Новые и экспериментальные методы лечения. При ОКР используется и целый ряд других методов лечения. Прежде всего следует упомянуть внутривенное введение кломипрамина — единственный метод, эффективность которого подтверждена более или менее убедительными эмпирическими данными. Недавно при ОКР начато исследование эффективности предшественника «второго посредника» инозитола. В настоящее время проводят клинические испытания иммуномодулирующих средств (например, преднизолона, плазмафереза, в/в иммуноглобулина) или антибактериальных средств (например, пенициллина) у больных с PANDAS.

Нефармакологические методы лечения ОКР включают электросудорожную терапию (ЭСТ) и нейрохирургические вмешательства. ЭСТ, считающаяся «золотым стандартом» лечения депрессии, при ОКР, как полагают, имеет ограниченную ценность, несмотря на отдельные сообщения о ее эффективности в случаях, резистентных к медикаментозной

терапии (Rudorfer, 1997). В некоторых случаях положительный эффект ЭСТ оказывался непродолжительным.

Современные стереотаксические нейрохирургические методы не следует уравнивать с ранее применявшимися достаточно грубыми нейрохирургическими вмешательствами. Недавние исследования показывают, что стереотаксическая деструкция поясного пучка (цингулотомия) или переднего бедра внутренней капсулы (капсулотомия) способны привести к значительному клиническому улучшению у части больных с ОКР, не сопровождаясь серьезными побочными эффектами (Baer et al., 1995). Тем не менее, без ответа остается целый ряд вопросов, связанных с нейрохирургическим лечением ОКР: 1) какова истинная эффективность хирургического лечения (в сравнении с плацебо)? 2) какая методика (цингулотомия, капсулотомия, лимбическая лейкотомия) более эффективна и безопасна? 3) какие мишени целесообразнее всего подвергать воздействию? 4) можно ли прогнозировать эффективность стереотаксических операций исходя из клинических данных?

В настоящее время стереотаксическую психирию следует рассматривать как последнюю возможность помочь больным с тяжелым ОКР, которые не отреагировали на последовательно проводимые на протяжении 5 лет документально подтвержденные адекватные курсы лечения несколькими СИОЗС или кломипрамином, курсы поведенческой терапии, по крайней мере на две схемы комбинированного лечения (включая сочетание СИОЗС и поведенческой терапии), пробное лечение ИМАО и новым антидепрессантом (например, венлафоксином), ЭСТ (при наличии депрессии).

РАССТРОЙСТВА ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОГО СПЕКТРА

Некоторые психические расстройства включают в обсессивно-компульсивный спектр на основании их клинического сходства с ОКР (например, наличие повторяющихся беспокоящих больного мыслей или императивных позывов), частого сочетания с ОКР (превышающего вероятность случайного совпадения) и благоприятной реакции на СИОЗС. В частности, у больных с аутизмом могут наблюдаться классические компульсивные симптомы, например, повторение повседневных действий, выстраивание предметов в определенном порядке, создание запасов, постоянное задавание вопросов, прикосновения, постукивания и другие стереотипные действия. Хотя большая депрессия особенно часто сочетается с ОКР, а свойственная ей «умственная жвачка» близка к обсессиям, ее обычно не относят к спектру ОКР, поскольку депрессия существенно отличается по своим клиническим проявлениям, течению и реакции на лечение. Более того, депрессию у больных с ОКР обычно рассматривают как следствие обсессивно-компульсивной симптоматики. Синдром Туретта является единственным на сегодняшний день состоянием, входящим в обсессивно-компульсивный спектр, связь которого с некоторыми формами ОКР подтверждена генеалогическими и генетическими данными (Pauls et al., 1986).

Хотя в задачи данной главы не входит обсуждение обоснованности включения того или иного расстройства в обсессивно-компульсивный спектр, несколько общих положений все же следует упомянуть. Некоторые авторы (например, Hollander и Cohen, 1996) рассматривают расстройства обсессивно-компульсивного спектра

Таблица 6.5. Классификация расстройств обсессивно-компульсивного спектра (согласно DSM-IV)

Состояния, проявляющиеся в детском возрасте
Синдром Туретта
Аутизм
Синдром Прадера—Вилли
Соматоформные расстройства
Дисморфофобия
Ипохондрия
Расстройства пищевого поведения
Нервная анорексия
Нервная булимия
Гиперфагическое расстройство
Расстройства контроля над импульсами
Трихотилломания
Патологическое влечение к азартным играм
Компульсивное обкусывание ногтей (онихофагия)
Клептомания
Компульсивное приобретение вещей
Парафилии

часто включают в этот спектр. Из указанных в таблице состояний в данной главе рассмотрена только фармакотерапия дисморфофобии, трихотилломании и СТ.

Дисморфофобия

Из расстройств обсессивно-компульсивного спектра особое внимание привлекает **дисморфофобия (ДМФ)**. Критерии ее диагностики приведены в табл. 6.6. Основное проявление ДМФ — озабоченность по поводу воображаемого или незначительного дефекта во внешности. В исследованиях, проведенных в соответствии с критериями DSM-IV, ДМФ была выявлена у 12% больных с ОКР (Simeon et al., 1995). Проявления ДМФ и ОКР схожи во многих отношениях. Оба состояния характеризуются повторяющимися беспокоящими больных навязчивыми мыслями. При ОКР их содержание включает разнообразные темы (например, страх заразиться или совершить нежелательное импульсивное действие). При ДМФ по определению эти опасения всегда связаны с незначительным или воображаемым физическим недостатком. Чаще всего эта излишняя озабоченность связана с лицом и головой (например, размером носа, формой лица, свойствами кожи, наличием морщин или пигментных пятен); реже внимание больного сосредоточено на других частях тела (например, асимметрии груди или размере стоп). При ДМФ часто наблюдаются повторные проверки (например, рассматривание воображаемого дефекта в зеркале) или прикосновения — то есть действия, которые обычно отмечаются и при классическом ОКР. Однако у некоторых больных ДМФ проверочные ритуалы отсутствуют — наоборот, они пытаются избежать любого напоминания об их недостатке, удаляя все зеркала или закрывая все отражающие поверхности в доме (Phillips, 1995).

и ОКР как единый ряд (континуум), простирающийся от чистых обсессий, с одной стороны, до компульсий и далее до импульсивных действий («импульсивный»), с другой стороны. Одна из основных проблем, связанных с этой схемой, заключается в трудности дифференциации компульсивных и импульсивных действий. Кроме того, с точки зрения компульсивно-импульсивного континуума остается неясным, как компульсивные и импульсивные действия могут сочетаться у одного и того же больного. Например, в некоторых случаях при сочетании ОКР и СТ наблюдаются как компульсии (например, ритуалы очищения), так и импульсивные действия (например, бессмысленные прикосновения). Несмотря на указанную условность выделения обсессивно-компульсивного спектра, состояния, указанные в табл. 6.5,

В противоположность больным с ОКР, больные с ДМФ обычно считают, что их иррациональная озабоченность вполне оправдана. Однако при предъявлении доказательств обратного (например, номограммы, удостоверяющей, что размеры головы находятся в пределах нормы) больной все-таки может признать, что его озабоченность лишена объективной основы. Таким образом, сверхценные идеи больных с ДМФ можно расположить между обсессиями и бредовыми идеями в зависимости от того, в какой степени ложные представления больных поддаются переубеждению. В клинической практике не всегда можно провести четкую границу между ДМФ и соматическим бредом (Phillios et al., 1994).

Контролируемых исследований, оценивающих эффективность лечения ДМФ, не проводилось. Но в нескольких открытых исследованиях показано, что СИОЗС и кломипрамин эффективны у многих больных с ДМФ и даже у некоторых больных с бредовыми идеями. Ретроспективный анализ лечения 50 больных с ДМФ показал, что кломипрамин, флуоксетин и флувоксамин оказались более эффективными, чем трициклические антидепрессанты (Hollander et al., 1993). Ученые (Phillips, McElroy, 1996) провели открытое исследование флувоксамина (в дозе до 300 мг/сут) у 20 больных с ДМФ. В соответствии с достаточно строгими критериями лечение у 14 из 20 (70%) больных было признано эффективным. Авторы отметили, что «у больных с бредом лечение было не менее эффективным, чем у больных без бреда, причем в результате лечения уровень критики значительно улучшился». Тем не менее, опыт этих авторов показывает, что ДМФ в меньшей степени реагирует на фармакотерапию, чем ОКР.

Трихотилломания

Из всех расстройств, связанных с импульсивными действиями, трихотилломания и ее связь с ОКР исследована особенно основательно. Критерии диагностики трихотилломании приведены в табл. 6.7. Основными проявлениями трихотилломании являются: 1) повторяющееся выщипывание волос; 2) нарастающее внутреннее напряжение, предшествующее этому действию; 3) удовольствие или облегчение, сопровождающие это действие. Чаще всего выщипываются волосы на голове, бровях, ресницах, конечностях, лобке. Некоторые больные съедают свои волосы (трихотиллофагия). Пятнистые зоны, лишенные волос, могут стать заметными окружающим — это вынуждает носить парик или прибегать к интенсивным мерам по маскировке. После выщипывания больные чувствуют не удовлетворение, а скорее обеспокоены дефектом внешности или испытывают неудовлетворенность из-за неспособности контролировать свои действия.

Таблица 6.6. Диагностические критерии дисморфофобии

- | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| А. Озабоченность воображаемым дефектом внешности или излишняя обеспокоенность по поводу имеющегося легкого физического недостатка |
| Б. Озабоченность вызывает клинически значимый дискомфорт или нарушает жизнедеятельность больного в социальной, профессиональной или иных важных сферах |
| В. Озабоченность нельзя лучше объяснить иным психическим расстройством (например, неудовлетворенность фигурой при нервной анорексии) |

Таблица 6.7. Диагностические критерии трихотилломании

-
- А.** Повторяющееся выдергивание волос, приводящее к их заметной утрате
 - Б.** Нарастающее чувство напряжения, непосредственно предшествующее выдергиванию волос или попытке сопротивляться желанию совершить это действие
 - В.** Чувство удовольствия, удовлетворения или облегчения после выдергивания волос
 - Г.** Расстройства нельзя лучше объяснить иным психическим расстройством или общим заболеванием (например, заболеванием кожи)
 - Д.** Расстройство вызывает клинически значимый дискомфорт или нарушает жизнедеятельность больного в социальной, профессиональной или иных важных сферах
-

1980). Некоторые авторы полагают, что к трихотилломании, онихофагии и некоторым формам ОКР близко еще одно весьма распространенное состояние — патологическое очищение, проявляющееся постоянным удалением пылинок, оправлением костюма и т.д. (Swedo, 1989).

Наряду со сходством, между трихотилломанией и ОКР существуют и различия, которые не менее значимы. Хотя ранние сообщения о трихотилломании подчеркивали, что она сопутствует ОКР и благоприятно реагирует на СИОЗС (Swedo et al., 1989), более поздние исследования показали, что трихотилломания часто встречается и как самостоятельное расстройство (Christenson et al., 1992), а ее фармакотерапия зачастую оказывается неэффективной (Christenson, Crow, 1996). В отличие от ОКР, трихотилломания чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Гипотеза, что ОКР и трихотилломания связаны с общими патофизиологическими изменениями в головном мозге, была поставлена под сомнение после того, как с помощью функциональной нейровизуализации были выявлены различия между двумя этими состояниями (Swedo et al., 1991).

Хотя эффективность кломипрамина при трихотилломании доказана исследованиями с двойным слепым контролем, однако эффективность СИОЗС и, прежде всего, флуоксетина в большинстве контролируемых исследований подтвердить не удалось (Christensin et al., 1991). Ученые (Christenson, Crow, 1996) провели 8-недельное открытое исследование флувоксамина (в дозе до 300 мг/сут) у 19 больных с трихотилломанией. В результате, отмечено улучшение по 4 из 5 контрольных показателей с их уменьшением на 22–43% по сравнению с исходным уровнем. Однако только у 4 из 19 (21%) больных эффект можно было оценить по более строгим критериям как клинически значимый, причем к концу 6-го месяца лечения эффективность препарата утрачивалась. Даже в случае хорошей реакции на СИОЗС в начале лечения, при трихотилломании часто наблюдаются спонтанные рецидивы. Необходимы дополнительные исследования для оценки эффективности других препаратов или комбинации нескольких средств в лечении этого сложного заболевания.

Хотя выдергивание волос усиливается в периоды стресса, чаще всего оно наблюдается в ситуации, когда больной не предпринимает активных действий, например, смотрит телевизор, читает или едет домой после работы. Эти наблюдения позволили предположить, что трихотилломанию скорее следует рассматривать, как патологическое привычное действие, нежели как расстройство контроля над импульсами. Выработка «обратной привычки» (*habit reversal*) — методика поведенческой терапии, которая наиболее эффективна при трихотилломании — была впервые разработана для борьбы с патологическими привычными действиями (Azrin et al.,

СИНДРОМ ТУРЕТТА

Определение и исторические сведения

Синдром Туретта (СТ) — нейropsychиатрическое заболевание, начинающееся в детском возрасте и проявляющееся множественными моторными и вокальными тиками, а также комбинацией поведенческих нарушений, которые часто доминируют в клинической картине. К последним относятся симптомы ОКР и дефицита внимания с гиперактивностью (ДВГ) (Coffey, Park, 1997). СТ назван в честь французского невролога Жоржа Жиль де ля Туретта, ученика Шарко, который в 1885 году описал 9 случаев, соответствующих современному определению синдрома (Tourette, 1885). Однако первое медицинское наблюдение случая, который можно отнести к СТ, было представлено французским врачом Итаром (Itard, 1825). Он описал французскую аристократку, которая была вынуждена провести свою жизнь в уединении из-за непроизвольного выкрикивания бранных слов. Но самое раннее в истории человечества упоминание СТ, по-видимому, содержится в трактате по колдовству *Malleus Maleficarum* («Молот ведьм»). В нем рассказывается о человеке, жившем в XV веке:

«Когда он входил в любую церковь и преклонял колени перед девой Марией, дьявол заставлял его высовывать язык. Когда же его спрашивали, почему он не может сдержаться, он отвечал: «Я ничем не могу себе помочь, поскольку он повелевает всеми моими конечностями и органами, моей шеей, языком, легкими, как ему заблагорассудится, заставляя меня говорить или кричать; я слышу слова так, как будто произношу их сам, но совершенно не в состоянии сопротивляться им; когда я пробую молиться, он управляет мной еще более властно, выталкивая мой язык наружу» (Kramer, Sprenger, 1971).

В соответствии с современной терминологией непроизвольное высовывание языка можно определить как копропраксию — разновидность сложного моторного тика (см. далее). Можно возразить, что богохульные мысли представляют собой обсессии (навязчивые, беспокоящие больного идеи), однако возникающие под их влиянием действия больного, в отличие от компульсий, не нейтрализуют этот дискомфорт, а скорее рожают новый. Хотя больные с ОКР могут испытывать беспокойство в связи с действиями, вызываемыми нежелательными импульсами, на практике это наблюдается редко.

В течение жизни СТ и близкие к нему хронические тики выявляются у 3,4% людей (Zohar et al., 1992) и почти у 20% детей, занимающихся в спецшколах (Kurlan et al., 1994). Лица мужского пола страдают чаще, чем лица женского пола. Проявления СТ могут сохраняться в течение всей жизни больного и существенно нарушать его социальную адаптацию. К сожалению, за последнее время значительных достижений в лечении СТ не отмечено.

Клинические проявления

Тики включают широкий репертуар моторных или вокальных актов, которые больной ощущает как насильственные. Тем не менее они могут быть задержаны усилием воли на некоторое время. Степень, в которой тики могут быть задержаны, варьирует

в зависимости от их тяжести, типа и временных характеристик. Многие простые и быстро выполняемые тики (например, быстро следующие друг за другом мигательные движения или подергивания головой) не поддаются контролю, тогда как другие тики, которые в большей степени напоминают целенаправленные движения, поскольку возникают в ответ на внутренний императивный позыв, могут быть задержаны. Некоторые больные пытаются замаскировать тики. Например, подросток почесывание промежности может заместить социально более приемлемыми прикосновениями к животу. Со временем локализация тиков и их тяжесть меняется — одни тики могут внезапно исчезать или заменяться другими. Подобные изменения иногда вызывают ошибочное впечатление о том, что больные способны произвольно устранять одни тики и выполнять другие. Опрос больных показал, что примерно у 90% из них тикам предшествует неприятное ощущение, которое вынуждает больных совершить действие или издать звук и может быть обозначено как императивный позыв (Leckman et al., 1993).

На интенсивность тиков может влиять целый ряд факторов. Во время сна тики уменьшаются, но не исчезают полностью. Тики часто становятся более заметными в состоянии расслабления (например, если больной дома смотрит телевизор), а также во время стресса. Тики могут значительно уменьшаться и даже исчезать, если больной сконцентрирован на какой-либо деятельности. Вот, например, описание хирурга (до и во время операции), данное знаменитым английским неврологом и писателем Оливером Заксом (1995): «...его руки постоянно находились в движении. Он то и дело почти прикасался (но никогда до конца) к своему нестерильному плечу, ассистенту, зеркалу, совершал внезапные перемещения туловищем, дотрагивался до коллег ногой. Раздавался шквал вокализаций — «Ух-ух» — как будто где-то поблизости находилась огромная сова. Обработав операционное поле, Бенетт взял нож, сделал аккуратный ровный разрез — не было и намека на какое-либо тиковое избыточное движение. Руки двигались строго в соответствии с ритмом операции. Прошло двадцать минут, пятьдесят, семьдесят, сто. Операция была сложной: приходилось перевязывать сосуды, отыскивать нервы — но действия хирурга были умелыми, выверенными, и ни малейшего намека на синдром Туретта...»

Классификация

Моторные и вокальные тики подразделяют на простые и сложные (табл. 6.8). Простые моторные тики представляют собой быстрые или молниеносные движения, вовлекающие какую-либо одну мышечную группу. В отличие от тремора, тики неритмичны. Примером простых моторных тиков могут служить моргание, подергивание головой, пожимание плечами. Сложные моторные тики — более медленные и скоординированные движения, напоминающие нормальные целенаправленные движения или жесты, но несвоевременные или отличающиеся по временному рисунку и амплитуде. Примером могут служить гримасы, прикосновения, кручение тех или иных предметов, копропраксия (неприличные жесты), эхопраксия (повторение движений других людей). Моторные тики чаще всего представляют собой клонические движения, но могут быть и дистоническими. Клонические тики — внезапные кратковременные и обычно повторяющиеся движения, например, моргание или постукивание. Дистонические тики тоже начинаются внезапно, но приводят к более стойкому изменению позы — например, длительное открывание рта, форсированный наклон туловища вперед, сопровождающийся сжиманием челюстей. Тики часто возникают вспышками, включающими несколько различных движений или звуков, быстро выполняемых или издаваемых друг за другом.

Простые вокальные тики — быстрые нечленораздельные звуки, такие как фырканье, сопение, покашливание, которые могут быть ошибочно расценены как проявление «аллергии». Сложные вокальные тики вовлекают процессы высшей нервной деятельности: это лингвисти-

Таблица 6.8. Классификация тиков

	Моторные	Вокальные
Простые	Быстрые, молниеносные, бессмысленные (например, моргание, кивки, пожимание плечами, высовывание языка, напряжение живота, движение пальцев стопы)	Быстрые нечленораздельные звуки (например, покашливание, кряхтение, фырканье, мычание, «ух, ух, ух»)
Сложные	Более медленные, кажущиеся целесообразными (например, жесты, дистонические позы, копропраксия, повторные прикосновения, приглаживание волос, прыжки, вращения, щелканье пальцами, плески)	Лингвистически осмысленные речевые элементы (например, копролалия, эхолалия, палилалия, «эх, эх», «ух ты»)

чески осмысленные, но неуместные по времени произнесения междометия, слова или фразы. К сложным вокальным тикам относят эхолалию (повторение чьей-либо речи), палилалию (повторение собственной речи), копролалию (выкрикивание непристойных слов или выражений). Некоторые авторы полагают, что вокальные тики следует считать разновидностью моторных тиков, которые характеризуются сокращением мышц дыхательных путей (Jankovic, 1992).

Многие врачи ошибочно полагают, что наличие копролалии обязательно для установления диагноза СТ, но на самом деле она наблюдается лишь в небольшой части случаев (у 2–27% больных СТ) и, как правило, проявляется лишь в подростковом возрасте (Robertson, Yakeley, 1997). Чем тяжелее заболевание, тем выше вероятность выявления копролалии (Robertson, Yakeley, 1997). Некоторые исследователи рассматривают копропраксию и копролалию как часть спектра социально неприемлемых действий или вокализаций, обозначаемых как копрофилия (Shapiro et al., 1987). В большой серии больных с СТ копролалия отмечена в 32% случаев, копропраксия — в 13% случаев, какой-либо вариант копрофилии — в 38% случаев (Shapiro et al., 1987). В другом исследовании социально неприемлемых действий и выражений выяснено, что 22% больных с СТ постоянно задевают других людей, 30% испытывают желание задеть других, 40% стараются подавить это желание, 24% пытаются скрыть свои импульсы, заменив агрессивное замечание чем-либо иным, не обидным для другого человека (Kurlan, 1996). Стремясь задеть окружающих, больные чаще всего говорят: «Ты — толстяк, урод, тупой...» и тд. Агрессивные действия и замечания чаще всего наблюдаются у молодых мужчин с ДВГ, расстройством поведения, копролалией, копропраксией, внутренней («ментальной») копролалией (Kurlan et al., 1994).

Диагностические критерии и методы оценки

Транзиторные тики (ТТ) встречаются часто — примерно у четверти школьников (Kurlan et al., 1994). Диагноз устанавливают при сохранении тиков не менее 4 недель, но не более 12 месяцев (рис. 6.4). Развитию хронических тиков или СТ могут предшествовать несколько эпизодов ТТ. К **хроническим тикам (ХТ)** относят моторные или вокальные тики (но не их комбинацию), которые сохраняются более 1 года. Диагностические критерии СТ требуют сочетания множественных моторных тиков и по крайней мере одного вокального тика, не обязательно в одно и то же время (табл. 6.9). Например, у 16-летнего юноши с множественными моторными тиками, но без вокальных тиков на момент осмотра, следует диагностировать СТ, если вокальные тики у него отмечались в 12-летнем возрасте. Многие считают различия между СТ и хроническими множественными моторными тиками искусственными, особенно с учетом сходного характера наследования по данным генеалогических исследований

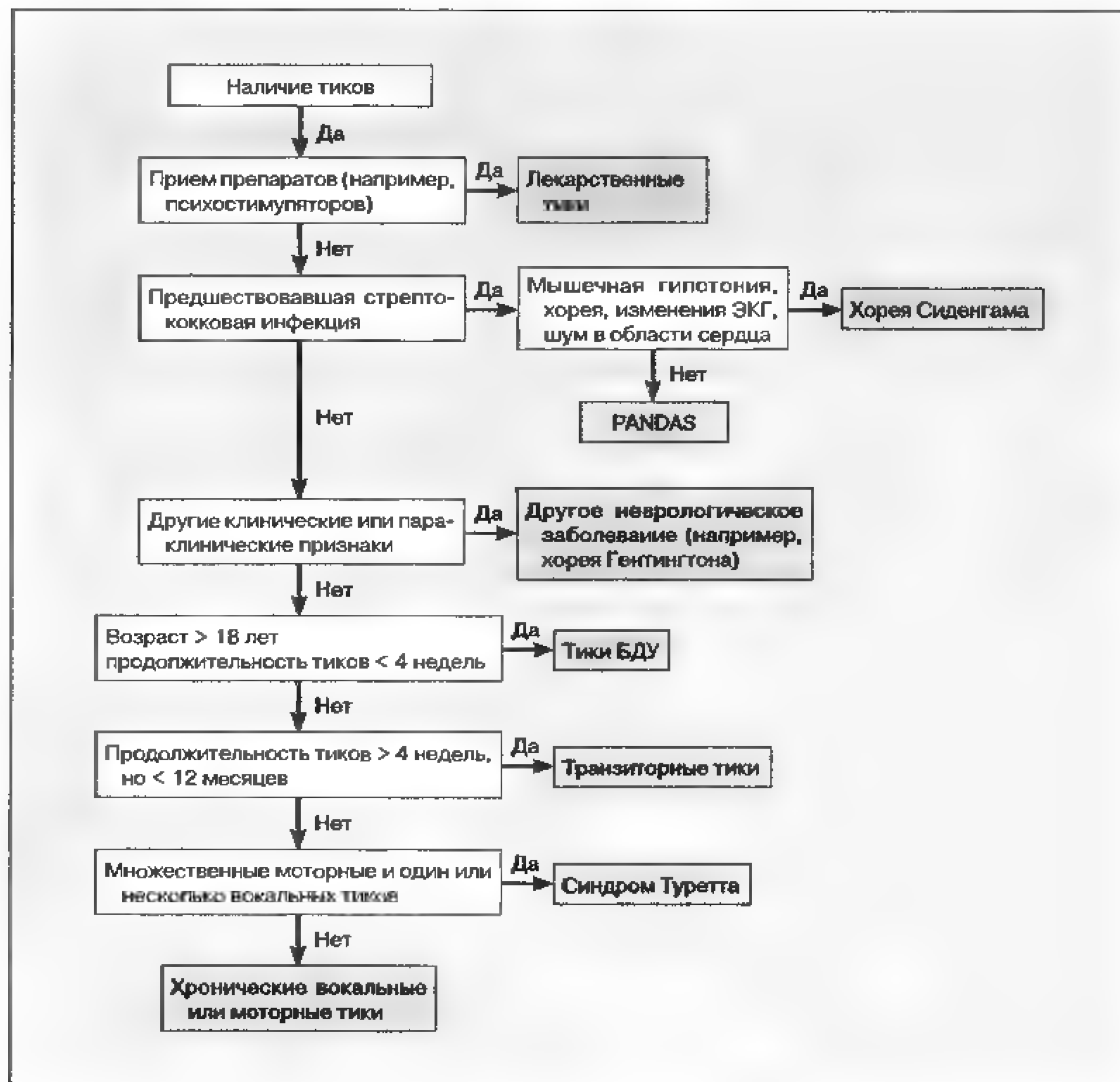


Рисунок 6.4. Алгоритм диагностики тиков:

БДУ — без дополнительных уточнений, PANDAS — педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, связанное со стрептококковой инфекцией

(Pauls, Leckman, 1986). Симптомы СТ должны сохраняться более 1 года, при том, что продолжительность ремиссий не должна превышать 3 месяцев. Согласно DSM-IV, заболевание должно проявиться в возрасте до 18 лет, хотя этот критерий в прошлом варьировал. Если тики проявляются позже 18 лет, их следует квалифицировать как «тики без дополнительных уточнений» (табл. 6.10).

Остается неясным вопрос о квалификации легких тиков. Современные критерии DSM-IV для диагностики всех видов тиков требуют, чтобы они вызывали «выраженный дискомфорт или существенное нарушение жизнедеятельности». Но многие дети с тиками не попадают в поле зрения медицинских служб. Легкие или умеренные тики могут, тем не менее, вызывать некоторый дискомфорт, и их присутствие, даже если нет

необходимости в фармакологическом подавлении тиков, может влиять на лечение коморбидных расстройств, таких как ОКР или ДВГ. В этом отношении тики могут служить полезным клиническим маркером, который заслуживает упоминания, даже если сами по себе не требуют лечения. Классификация тяжести тиков влияет на результаты эпидемиологических и семейно-генетических исследований: при учете легких случаев заболеваемость тиками будет более высокой, если же применяются критерии DSM-IV, то показатель заболеваемости окажется ниже.

Обследование больного включает тщательный физикальный и неврологический осмотр для исключения заболевания, которое могло послужить причиной гиперкинеза (например, тиреотоксикоза). У больных с СТ часто обнаруживаются легкие неспецифические неврологические симптомы («микросимптомы»). Сообщалось о более частом выявлении у больных с тиками ОКР и ДВГ хореоформных движений (Denckla, 1989). Осмотр психиатра и нейропсихологическое исследование необходимы для выявления коморбидных психических расстройств или низкой обучаемости, которые могут быть основной причиной дезадаптации больных. Исследование гиперкинеза лучше всего проводить с помощью клинических рейтинговых (оценочных) шкал, предусматривающих оценку типа, частоты и тяжести каждого тика. Прекрасным примером такой шкалы является Йельская глобальная шкала оценки тяжести тиков (Yale Global Tic Severity Rating Scale — YGTSS) (Leckman et al., 1996). Применяются также шкалы, основанные на самооценке или оценке родителями, такие как Шкала симптомов синдрома Туретта (Tourette Syndrome Symptom Checklist — TSSL) (Cohen и Leckman, 1984). Если попросить больного воспроизвести имеющиеся у него тики, то это иногда вызывает тиковую бурю. Поскольку в непривычной обстановке, например, в кабинете врача, тики часто ослабляются или пропадают, видеозапись тиков в домашней обстановке может быть важным методом исследования тиков, позволяющим оценить эффективность терапии.

Таблица 6.9. Диагностические критерии синдрома Туретта

-
- А.** Наличие множественных моторных тиков или не менее чем одного вокального тика в любой период заболевания, но не обязательно в одно и то же время (тик — внезапное, быстрое, повторяющееся неритмичное стереотипное движение или вокализация)
 - Б.** Тики возникают многократно в течение дня (обычно вспышками) почти ежедневно или периодически более 1 года, причем за это время период отсутствия тиков не превышает 3 месяцев
 - В.** Расстройство вызывает выраженный дискомфорт или существенно нарушает жизнедеятельность больного в социальной, профессиональной или иных важных сферах
 - Г.** Начало — в возрасте до 18 лет
 - Д.** Расстройство не вызвано прямым физиологическим воздействием экзогенных веществ (например, психостимуляторов) или общим заболеванием (например, болезнью Гентингтона или вирусным энцефалитом)
-

Источник: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

Течение

Средний возраст начала моторных тиков — 7 лет. По мере развития заболевания тики часто распространяются в ростокаудальном направлении. Средний возраст появления вокальных тиков — 11 лет. Характерно волнообразное изменение типа и тяжести

Таблица 6.10. Диагностические критерии других вариантов тиков

<i>Транзиторные тики</i>
<p>А. Единичные или множественные моторные или вокальные тики (то есть внезапные, быстрые, повторяющиеся неритмичные стереотипные движения или вокализации)</p> <p>Б. Тики возникают помногу раз в день, почти ежедневно в течение не менее 4 недель, но не более 12 месяцев подряд</p> <p>В. Расстройство вызывает выраженный дискомфорт или существенно нарушает жизнедеятельность больного в социальной, профессиональной или иных важных сферах</p> <p>Г. Начало — в возрасте до 18 лет</p> <p>Д. Расстройство не связано с прямым физиологическим воздействием экзогенных веществ (например, психостимуляторов) или общим заболеванием (например, болезнью Гентингтона или вирусным энцефалитом)</p> <p>Е. Расстройство не соответствует критериям синдрома Туретта, хронических моторных или вокальных тиков</p>
<i>Хронические моторные или вокальные тики</i>
<p>А. Единичные или множественные моторные или вокальные тики (то есть внезапные, быстрые, повторяющиеся неритмичные стереотипные движения или вокализации), но не их сочетание, присутствуют в период заболевания</p> <p>Б. Тики возникают помногу раз в день (обычно вспышками) почти ежедневно или периодически в течение не менее 1 года, причем за это время период отсутствия тиков не превышает 3 месяцев</p> <p>В. Расстройство вызывает выраженный дискомфорт или существенно нарушает жизнедеятельность больного в социальной, профессиональной или иных важных сферах</p> <p>Г. Начало — в возрасте до 18 лет</p> <p>Д. Расстройство не связано с прямым физиологическим воздействием экзогенных веществ (например, психостимуляторов) или общим заболеванием (например, болезнью Гентингтона или вирусным энцефалитом)</p> <p>Е. Расстройство не соответствует критериям синдрома Туретта, хронических моторных или вокальных тиков</p>
<i>Тики без дополнительных уточнений</i>
<p>Категория включает тики, которые не удовлетворяют критериям указанных вариантов тиков — например, тики, сохранявшиеся менее 4 недель, или тики, проявившиеся после 18 лет</p>

Источник: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

тиков с тенденцией к усилению тяжести симптомов до середины подросткового периода. В юношеском возрасте во многих случаях отмечается частичная ремиссия или стабилизация симптомов. У большинства взрослых с СТ тики продолжают оказывать влияние на жизнедеятельность больных, причем в трети случаев оно бывает весьма значительным (Erenberg et al., 1987).

Сопутствующие расстройства

У больных с СТ часто выявляются коморбидные расстройства, которые бывают существенным фактором дезадаптации больных. Тем не менее, несмотря на многочисленные препятствия, многие больные добиваются в жизни успеха. Прекрасным примером может служить Сэмюэль

Джонсон — одна из наиболее выдающихся личностей в английской литературе XVIII века. Он страдал тяжелым СТ с выраженными обсессивно-компульсивными симптомами. У него также отмечались аутоагрессивные действия и симптомы депрессии (Murray, 1980).

Остается дискуссионным вопрос, считать ли сопутствующие расстройства составной частью клинической картины СТ или всего лишь коморбидными состояниями. Данные о генетической связи ОКР с СТ свидетельствуют, что обсессивно-компульсивная симптоматика является интегральным компонентом заболевания. Есть основания считать, что аутоагрессивные действия (Robertson et al., 1996) и некоторые случаи ДВГ (Pauls et al., 1990) также следует включить в спектр клинических проявлений СТ. У больных с СТ часто выявляются также расстройства личности (Robertson et al., 1996), аффективные расстройства, тревожные расстройства, не связанные с ОКР, нарушения сна, нарушения обучаемости, фониатрические расстройства (Coffey, Parks, 1997).

Недавние исследования с применением стандартизированных методов оценки и специфических диагностических критериев показали, что примерно у 40–60% больных с СТ выявляется обсессивно-компульсивная симптоматика (Leckman et al., 1995). Согласно эпидемиологическим данным, ОКР встречается у 2–3% лиц в популяции, поэтому столь высокую распространенность этих симптомов у больных с СТ нельзя объяснить просто случайным сочетанием двух заболеваний. Исследования показали, что ОКР чаще выявляется в тех случаях, когда матери больных СТ в период беременности испытывали стресс (Leckman et al., 1990), а также у больных мужского пола при наличии осложнений в родах (Santangelo et al., 1994). Обсессивно-компульсивная симптоматика при СТ представляет собой возраст-зависимый феномен: симптомы усиливаются в подростковом и юношеском возрасте, когда тики имеют тенденцию к ослаблению (Brunn, 1984). К наиболее распространенным компульсиям у больных с СТ относятся навязчивый счет, наведение порядка или выстраивание предметов в определенной последовательности, потирание руками, прикосновения, попытки добиться абсолютной симметрии (Holzer et al., 1994). Характерные для ОКР страх перед загрязнением и ритуалы, связанные с очищением, наблюдаются реже.

Как уже указывалось, дифференциация между некоторыми компульсиями и тиками может вызывать затруднения. Принято квалифицировать действие как компульсию, если оно выполняется с целью нейтрализации дискомфорта, вызванного предшествующей мыслью (обсессией). Но нужно учитывать, что некоторые больные с тиками «задним числом» придумывают «обсессию», чтобы объяснить свои неконтролируемые действия. С другой стороны, тиковые движения могут быть позднее включены больным в репертуар компульсий. Например, мы наблюдали 21-летнего больного, с восьмилетнего возраста имевшего тики в виде моргания, который заявлял, что должен моргнуть ровно 6 раз, чтобы избавиться себя от ужасающего образа смерти. Иногда тик можно узнать по контексту — если движение сопровождается другими движениями, принадлежность которых к тикам не вызывает сомнений, то и само оно, вероятно, имеет тиковый характер. В любом случае тикоподобные компульсии (например, моргания, прикосновения, постукивание) и некоторые сложные моторные тики располагаются в точке «пересечения» ОКР и СТ, что крайне затрудняет попытки развести их на клиническом уровне.

Симптомы ДВГ — гиперактивность, невнимательность, импульсивность — выявляются примерно у 50% больных с СТ и часто проявляются до начала тиков. Ребенок с умеренно выраженным или тяжелым СТ, как правило, производит впечатление невнимательного, суетливого, импульсивного, поэтому выявить симптомы ДВГ у такого больного бывает трудно. До сих пор остается неясным, является ли ДВГ одним из проявлений СТ или всего лишь коморбидным расстройством. Ученые (Pauls et al., 1990) выделили два типа СТ с коморбидным ДВГ: при одном из них ДВГ независим от СТ, при другом — ДВГ вторичен по отношению к СТ. Некоторые исследователи сообщали, что наличие ДВГ предвещает высокий риск тяжелых тиков и наличие дру-

гих коморбидных расстройств. Дети с ДВГ и СТ часто испытывают более значительные трудности в контроле над собственными импульсами, в том числе агрессивными (Cohen, 1980; Comings, 1987). Агрессивность может сопровождаться непредсказуемыми эпизодами аффективной разрядки, которые провоцируются фрустрацией или насмешками со стороны сверстников или родственников. Согласно одному из исследований, при комбинации ОКР и ДВГ чаще наблюдаются приступы ярости (Park et al., 1993).

Дифференциальный диагноз

Учитывая вариабельность и многообразие проявлений СТ, его приходится дифференцировать с широким спектром неврологических и психиатрических заболеваний, включающим хорею Сиденгама, хорею Гентингтона, прогрессирующую мышечную дистонию, блефароспазм, нейроакантоцитоз, постинфекционный энцефалит, лекарственные дискинезии, компульсии и стереотипии, связанные с аутизмом, умственной отсталостью, психозами. Дифференциальный диагноз может потребовать параклинического исследования и пробного терапевтического вмешательства (табл. 6.11).

Дифференциальный диагноз между простыми тиками и другими гиперкинезами проводится с учетом длительности, локализации, временной динамики и связи с движением. Например, типичная хорея характеризуется более длительными со-

Таблица 6.11. Дифференциальный диагноз тиков

Свойства тиков	Дифференциальный диагноз
Внезапные	Миоклония Хорея Гиперэкплексия Пароксизмальные дискинезии Эпилептические припадки
Предваряющие симптомы (попытки — облегчение)	Стереотипия (акатизия) Синдром «беспокойных ног» Дистония
Подавляемость	Любой гиперкинез (но более типично для тиков)
Уменьшение при отвлечении и концентрации внимания	Акатизия Психогенные гиперкинезы
Уменьшение при целенаправленных действиях	Хорея
Усиление при стрессе	Большинство гиперкинезов (паркинсонический тремор)
Усиление при расслаблении после стресса	
Мультифокальный, мигрирующий характер	Хорея Миоклония
Спонтанные флуктуации	Пароксизмальные дискинезии Эпилептические припадки
Сохранение во время сна	Миоклония (сегментарная) Периодические движения «Болезненные ноги — движущиеся пальцы» Другие гиперкинезы Эпилептические припадки

кращениями мышц и хаотичным вовлечением различных мышечных групп. Хорея Сиденгама развивается остро, вскоре после перенесенной стрептококковой инфекции и характеризуется сочетанием изменений поведения и гиперкинезом. Некоторые из этих избыточных движений могут напоминать тики. С другой стороны, при СТ описаны хореоформные движения, возникающие на фоне простых и сложных моторных или вокальных тиков. Тщательное изучение анамнеза, течения заболевания, подробный осмотр для выявления других симптомов ревматизма должны помогать в дифференциальной диагностике между хореей Сиденгама и СТ.

Дистония отличается от дистонических тиков большей стойкостью гиперкинеза и отсутствием клонических тиков. Миоклонии обычно имеют ограниченную локализацию, в то время как тики варьируют по локализации и возникают вспышками. Движения глазных яблок, такие как подергивания или длительное отведение, характерны для тиков и редко наблюдаются при других гиперкинезах. Исключение составляют: 1) дистонические окулогирные кризы, возникающие как побочная реакция на нейролептическую терапию или как осложнение летаргического энцефалита; 2) миоклония глазных яблок, которая часто сопровождает миоклонию мягкого нёба; 3) опсоклонус. Идиопатический блефароспазм, когда он имеет незначительные проявления, бывает трудно отличить от тикового моргания или зажмуривания, но их дифференциальную диагностику обычно облегчает наличие тиков другой локализации. Блефароспазм обычно поражает лиц пожилого возраста, в то время как СТ обычно проявляется у детей.

Патогенез

Генетика. Полагают, что синдром Туретта наследуется как моногенное аутосомно-доминантное заболевание с высокой (но не полной) пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью патологического гена, выражающейся в развитии не только СТ, но, возможно, ОКР, хронических тиков — ХТ (Pauls Leckman, 1986; Eapen et al., 1993) и транзиторных тиков — ТТ (Kurlan et al., 1988). Генетический анализ показывает, что ХТ (и, возможно, ТТ) могут быть проявлением того же генетического дефекта, что и СТ. При исследовании близнецов установлено, что в монозиготных парах уровень конкордантности выше (77–100% для всех вариантов тиков), чем в дизиготных парах — 23% (Price et al., 1986). В то же время у однояйцевых близнецов наблюдается выраженная дискордантность по тяжести тиков (Hyde et al., 1992). В настоящее время проводится генетический анализ сцепления, с тем чтобы идентифицировать хромосомную локализацию возможного гена СТ (Heutnik et al., 1993).

Дисфункция базальных ганглиев. Предполагают, что первично при СТ в патологический процесс вовлекаются базальные ганглии. С дисфункцией базальных ганглиев связаны такие расстройства движений, как болезнь Паркинсона или хорея Гентингтона. Накапливаются данные нейровизуализационных исследований, которые свидетельствуют о наличии у больных с СТ структурных или функциональных изменений в базальных ганглиях. Например, объем базальных ганглиев (особенно чечевицеобразного ядра, обеспечивающего регуляцию движений) с левой стороны у больных с СТ оказался несколько меньше, чем у контрольной группы (Peterson et al., 1993). Кроме того, у многих больных с СТ выявляющаяся в норме асимметрия базальных ганглиев отсутствует или имеет обратный характер (Singer et al., 1992). В другом исследовании установлено существенное снижение активности в базальных ганглиях с правой стороны у 5 из 6 больных с СТ, но ни у одного из здоровых в контрольной группе (Klieger et al., 1997). При исследовании 50 больных с СТ выявлена гипоперфузия в левом хвостатом ядре, передней поясной и дорсолатеральной префронтальной коре слева (Moriarty et al., 1995).

При количественном МРТ исследовании монозиготных пар, дискордантных по тяжести тиков, у близнецов с более тяжелым заболеванием отмечено относительное уменьшение объема правого хвостатого ядра и левого бокового желудочка. Установлено также отсутствие нормальной асимметрии боковых желудочков. Объем других структур мозга и степень их асимметрии не отличались у пар близнецов, однако у всех близнецов, конкордантных по доминирующей руке, отсутствовала нормальная асимметрия хвостатых ядер (Hyde et al., 1995). При исследовании монозиготных пар, дискордантных по тяжести СТ, уровень связывания радиофармпрепарата йодобензамида, блокирующего дофаминовые D2-рецепторы, в хвостатом ядре у близнецов с более тяжелой симптоматикой был существенно выше, чем у близнецов с легкой симптоматикой. Это позволило предположить, что тяжесть тиков зависит от гиперчувствительности дофаминовых D2-рецепторов (Wolf et al., 1996). С другой стороны, подобные исследования среди близнецов указывают на важность внешних факторов, влияющих на фенотипическое выражение СТ.

Нейрохимические гипотезы. Роль дисфункции дофаминергических систем в патогенезе СТ доказывается ослаблением симптомов под влиянием блокаторов дофаминовых рецепторов и их усилением под действием веществ, усиливающих активность центральных моноаминергических систем (L-ДОФА, психостимуляторы). Посмертные исследования указывают на увеличение численности либо самих дофаминергических нейронов, либо зон пресинаптического обратного захвата дофамина в хвостатом ядре и скорлупе. Эти находки подтверждаются исследованием, выявившим увеличение на 37% накопления в стриатуме лиганда, специфически связывающегося с пресинаптическим транспортером дофамина (Singer et al., 1991). Другой результат, также подтверждающий вовлечение дофаминергических систем, — снижение уровня гомованильной кислоты в цереброспинальной жидкости, что может отражать уменьшение кругооборота дофамина в ЦНС (Leckman et al., 1995).

На возможную дисфункцию норадренергических систем указывают терапевтический эффект агонистов α_2 -адренорецепторов и другие нейрохимические исследования (Leckman et al., 1995). У детей и взрослых с СТ отмечается уплощенная кривая секреции гормона роста в ответ на введение клонидина. У больных с СТ отмечено также увеличение в ЦСЖ уровня НА и его основного метаболита 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля (МНРГ) по сравнению с таковыми в группах контроля и у больных с ОКР. Кроме того, уровень в плазме адренокортикотропного гормона (АКТГ) до и после люмбальной пункции и экскреция НА с мочой у больных СТ оказался выше, чем в норме. Содержание НА в моче коррелировало с оценкой тяжести тиков (Leckman et al., 1995).

Ученые (Chappell et al., 1996) выявили существенно более высокую концентрацию кортикотропин-релизинг фактора (КРФ) в цереброспинальной жидкости больных с СТ — по сравнению с нормой и аналогичными показателями у больных с ОКР. Взаимодействие между КРФ и НА в развитии стрессовой реакции может объяснять усиление тиков при повышенной тревожности и стрессе.

Вовлечение опиоидной системы в патогенез СТ возможно через поражение эндогенных опиоидных проекций из стриатума в паллидум и черную субстанцию (Leckman et al., 1988). Это мнение подтверждают данные, свидетельствующие об экспрессии динарфина (эндогенного опиоида) ГАМКергическими проекционными нейронами стриатума, а также о возможности индукции гена продинарфина через D1-подобные дофаминовые рецепторы. С другой стороны, ген, кодирующий препроэнкефалин, находится под тоническим ингибиторным влиянием дофаминовых D1-рецепторов. Изменение содержания динарфина отмечено у больных с СТ (Haber et al., 1986; Leckman et al., 1988). В патогенез СТ вовлечены и другие нейромедиаторные системы: серотонинергическая, холинергическая, а также возбуждающие и тормозные пути с аминокислотными медиаторами (Leckman et al., 1995).

Экзогенные факторы. Исследование монозиготных близнецов, дискордантных по тяжести симптомов СТ, показало, что у близнеца с более тяжелой симптоматикой был при рождении

вес был ниже, чем у близнеца с более легкими проявлениями (Leckman et al., 1987; Hyde et al., 1992). На фенотипическую экспрессию СТ, возможно, влияют и другие экзогенные факторы, в частности действующие в перинатальном периоде (в том числе токсические вещества, принимаемые матерью лекарственные препараты, материнский стресс), а также перегревание, прием кокаина, психостимуляторов или анаболических стероидов (Leckman et al., 1995). Определенную роль могут играть и инфекции, особенно бета-гемолитический стрептококк группы А (Swedo et al., 1997).

Некоторые ученые (Swedo et al., 1997) полагают, что аутоиммунное нейropsychиатрическое расстройство может быть парциальным выражением хореи Сиденгама, проявляющимся внешне как СТ. К особенностям этого расстройства относятся: внезапное начало заболевания с развитием симптомов ОКР, избыточных движений и/или гиперактивности, волнообразное течение с чередованием обострений и ремиссий, наличие анамнестических или клинических признаков недавней стрептококковой инфекции верхних дыхательных путей. Во время острой фазы при неврологическом осмотре могут выявляться мышечная гипотония, дизартрия, хореоформные движения. Проведенные наблюдения (Kiessling et al., 1993) выявили у больных с СТ повышенный уровень антинейрональных антител к хвостатому ядру, что созвучно обнаружению Husby повышенного уровня антинейрональных антител при хорее Сиденгама (Husby et al., 1976). Недавние исследования показали, что у части больных с ОКР и тиками, начавшимися в детском возрасте, выявляется маркер В-клеток, обнаруженный ранее при ревматизме (Murphy et al., 1997, Swedo et al., 1977).

Лекарственные средства, применяемые при СТ

Прежде всего врач должен принять решение — показана ли фармакотерапия при данной тяжести симптомов (рис. 6.5). Испытания лекарств при СТ затруднены волнообразным течением с обострениями и ремиссиями, которые не обязательно возникают под влиянием лекарственных средств. На кратковременные колебания выраженности симптомов не обязательно реагировать немедленным изменением схемы лечения. Общая цель лечения заключается в частичном ослаблении симптомов: полное медикаментозное подавление тиков маловероятно и сопряжено с возникновением побочных эффектов.

Необходимы специальные образовательные программы для больного, его семьи и школьного персонала, способствующие пониманию особенностей заболевания и развитию толерантности к симптомам. Коморбидные расстройства могут быть основной причиной дискомфорта и нарушения социальной адаптации. Адекватная терапия коморбидных ДВГ, ОКР, тревоги и депрессии иногда уменьшает выраженность тиков, вероятно, за счет улучшения психологического состояния больного и ослабления стресса.

Нейролептики и другие антидофаминергические средства. Почти три десятилетия антагонисты дофаминовых D2-рецепторов, такие как галоперидол и пимозид, остаются основными средствами для лечения СТ (табл. 6.12). Примерно у 70% больных эти препараты первоначально приводят к клинически значимому подавлению тиков. Однако длительные наблюдения показывают, что только у меньшинства из них сохраняется стойкое улучшение (Cohen, Leckman, 1984). В течение многих лет галоперидол был средством выбора при СТ — частично из-за того, что это был препарат, оказавшийся успешным при СТ, а также потому, что его считали более безопасным, чем пимозид.

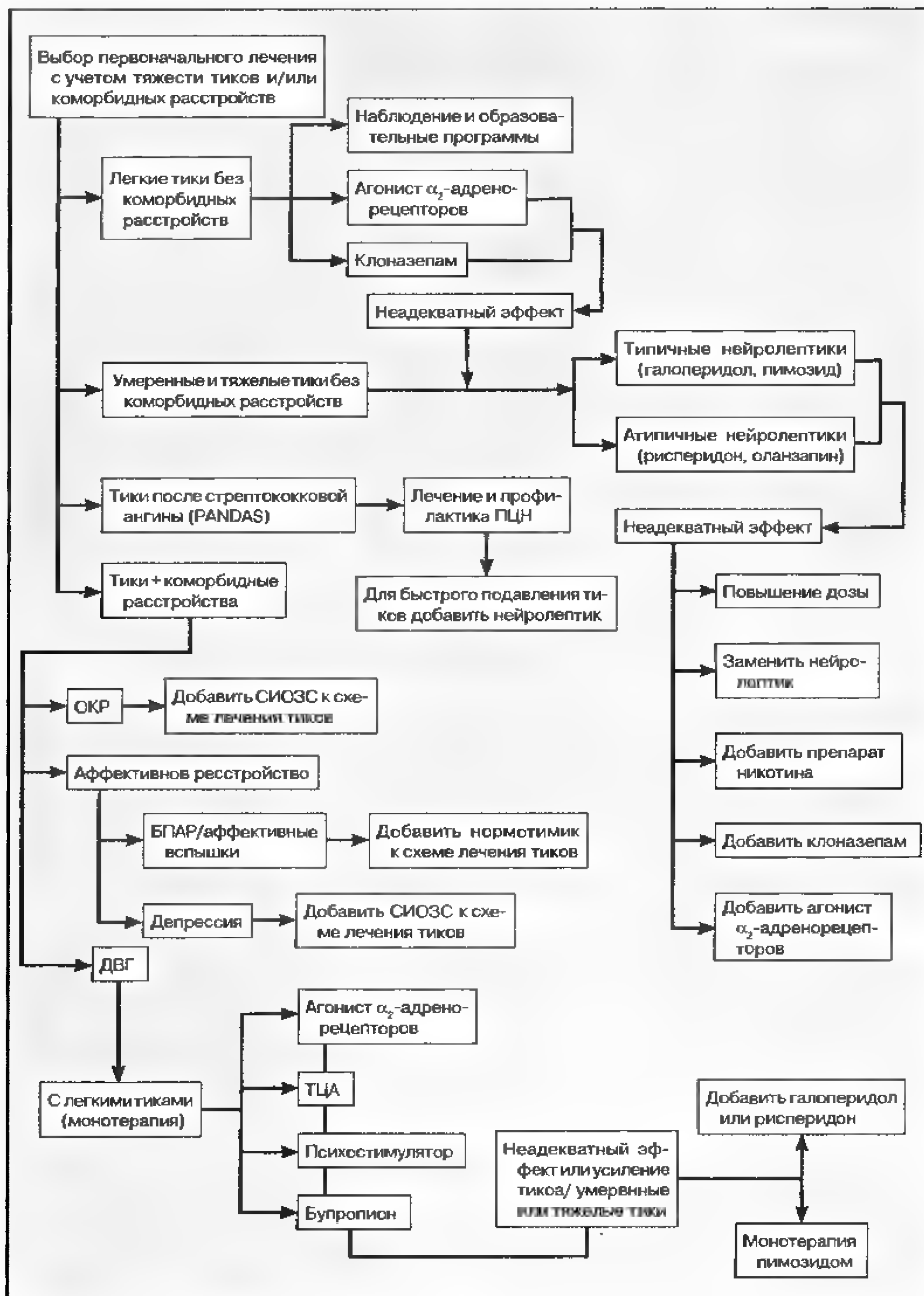


Рис. 6.5. Алгоритм лечения тиков:

ДВГ — дефицит внимания с гиперактивностью, БПАР — биполярное аффективное расстройство; ПЦН — пенициллин, ТЦА — трициклические антидепрессанты

Результаты сравнительных исследований эффективности и переносимости галоперидола и пимозиды были неоднозначными. Реакция была индивидуальной — у некоторых больных был эффективнее один нейролептик, у некоторых — другой. В контролируемом исследовании галоперидола, пимозиды и плацебо галоперидол был несколько более эффективным, чем пимозид (при соотношении доз пимозиды и галоперидола 2:1). Побочные эффекты обоих препаратов были одинаковы, за исключением удлинения интервала QTc, которое выявлялось только при приеме пимозиды (Shapiro et al., 1989). Проведенное исследование (Sallee et al., 1997) тем не менее показало, что при соотношении доз 1:1 у детей и подростков с СТ пимозид более эффективен и лучше переносится, чем галоперидол.

При СТ эффективны и другие антидофаминергические средства, в том числе флуфеназин и сульпирид (Robertson et al., 1990), рисперидон (Brunner, Budman, 1993; Lombroso et al., 1995; Van der Linden et al., 1994) и тетрабеназин (Jankovic, Beach, 1997). При применении флуфеназина — нейролептика фенотиазинового ряда — получены обнадеживающие результаты в открытых исследованиях. Сообщалось и об эффективности при тиках сульпирида — селективного антагониста дофаминовых D2-рецепторов, имеющего структурное сходство с метоклопрамидом. Однако при применении препарата существенной проблемой могут стать побочные эффекты, связанные с увеличением продукции пролактина (Robertson et al., 1990). Неоднозначные результаты получены при лечении детей и подростков с СТ тиапридом, близким по структуре к сульпириду (Eggers et al., 1988). Тетрабеназин, истощающий пресинаптические запасы моноаминов, оказался умеренно эффективным при СТ в открытом исследовании (Jankovic, Beach, 1997). Однако при его применении отмечены существенные побочные эффекты: паркинсонизм — в 28,5% случаев и депрессия — в 15% случаев (Jankovic, Beach, 1997).

Недавно в практику лечения психических заболеваний введено новое поколение нейролептиков. В эту группу входят клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин, зипразидон. Клозапин оказался неэффективным при СТ, однако при применении рисперидона в нескольких открытых исследованиях получены обнадеживающие результаты (Brunner, Budman, 1993; Lombroso et al., 1995; Robertson et al., 1996). Сродство рисперидона к дофаминовым D2-рецепторам примерно в 50 раз выше, чем у клозапина (Caine et al., 1979). Частота экстрапирамидных побочных эффектов и поздней дискинезии при применении рисперидона ниже, чем у типичных нейролептиков. Однако сравнительное исследование эффективности рисперидона и других нейролептиков не проводилось. Таким образом, в настоящее время основное преимущество рисперидона заключается в его лучшей переносимости и большей безопасности.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показана эффективность при СТ оланзапина и зипразидона. К настоящему времени не проведены

Таблица 6.12. Препараты, применяемые при СТ, и их дозы

<i>Нейролептики</i>	
Галоперидол (галдол) — таблетки 0,5; 1; 2; 5; 10; 20 мг	
Пимозид (орал) — таблетки 2 мг	
Флуфеназин — таблетки по 1 мг	
Рисперидон (рисполепт) — таблетки по 2 мг	
<i>Агонисты α_2-адренорецепторов</i>	
Клонидин (клофелин), таблетки 0,1 и 0,2 мг; пластыри 0,1; 0,2; 0,3 мг	
Гуанфацин — таблетки 0,5; 1; 2 мг	

исследования эффективности кветиапина при СТ, хотя некоторые врачи сообщали об его успешном применении. Однако в целом роль этих атипичных нейролептиков в лечении СТ остается неясной.

Механизм действия. Хотя нейролептики оказывают сложное воздействие на многие типы рецепторов, относящиеся к различным нейромедиаторным системам, их основной механизм действия при СТ, вероятно, связан с блокадой дофаминовых D2-рецепторов в головном мозге. Эта способность свойственна всем нейролептикам, подавляющим тики. Пимозид и флуфеназин, кроме того, блокируют кальциевые каналы — это может быть причиной изменений ЭКГ, наблюдающихся при лечении данными препаратами. Рисперидон имеет в два раза более низкое сродство к дофаминовым D2-рецепторам, но в 500 раз сильнее блокирует серотониновые 5-HT₂-рецепторы, чем галоперидол. Тетрабеназин уменьшает запасы дофамина в пресинаптических везикулах.

Побочные эффекты. Побочные эффекты часто ограничивают терапевтический потенциал нейролептиков и являются причиной низкой комплаентности больных и прекращения лечения. Такие побочные эффекты, как утомляемость, интеллектуальная тупость, снижение памяти могут быть причиной низкой работоспособности и снижения успеваемости в школе. Прибавка веса усиливает неудовлетворенность пациента своим внешним видом (в добавление к тем проблемам, которые порождает само заболевание). Недавно сообщалось о нарушении функции печени у молодых мужчин, принимавших рисперидон, которое развилось вслед за появлением избыточного веса. При ультразвуковом исследовании были обнаружены признаки жировой инфильтрации печени. Экстрапирамидные побочные эффекты, по-видимому, связаны с блокадой дофаминовых D2-рецепторов в хвостатом ядре и черной субстанции и включают акатизию, паркинсонизм и мышечную дистонию. В исследованиях у взрослых пациентов экстрапирамидные побочные эффекты отмечались сравнительно редко, тогда как у детей выявлен повышенный риск дистонии. Секреция пролактина находится под тормозным тоническим контролем дофаминергической системы и усиливается при приеме блокаторов дофаминовых рецепторов. Увеличенный уровень пролактина бывает причиной набухания молочных желез, галактореи, аменореи, сексуальной дисфункции. Уровень пролактина может быть полезным ориентиром при лечении пимозидом: он позволяет своевременно ограничить дозу препарата и предупредить экстрапирамидные побочные эффекты (Sallee et al., 1997). При приеме нейролептиков более 1 года у 10–20% больных развивается поздняя дискинезия. Ее риск выше у детей, пожилых женщин, афроамериканцев, пациентов с аффективными расстройствами. Позднюю дискинезию бывает трудно распознать на фоне тиков. Описаны случаи развития школьной фобии у детей после начала нейролептической терапии. Частым побочным эффектом нейролептиков является дисфория, однако истинная депрессия представляет собой существенную проблему лишь при приеме тетрабеназина (Jankovic, Beach, 1997). При приеме пимозида отмечены изменения ЭКГ (удлинение интервала QTc). Это заставило экспертов рекомендовать регулярный контроль ЭКГ и ограничить суточную дозу препарата, которая не должна превышать 10 мг. Кроме того, при приеме пимозида в дозе, превышающей 20 мг/сут, повышается риск эпилептических припадков.

Противопоказания. Нейролептики противопоказаны при болезни Паркинсона, угнетении ЦНС и гиперчувствительности к препаратам. Применять нейролептики при беременности и в период грудного вскармливания не рекомендуется — в этих обстоятельствах препараты могут быть использованы только при очень тяжелых тиках, когда польза от их подавления может перевешивать риск для ребенка. Пимозид и, возможно, флуфеназин способны вызвать нарушение функции сердечно-сосудистой системы за счет блокады кальциевых каналов. Пимозид противопоказан при врожденном синдроме удлинения QT, нарушениях сердечного ритма. Его нельзя сочетать с антибиотиками-макролидами (кларитромицином, эритромицином, азитромицином, диритромицином) или другими препаратами, удлиняющими интервал QT.

Токсическое действие. При передозировке нейролептика возможны эпилептические припадки, нарушения сердечного ритма и другие угрожающие жизни состояния. Злокачественный нейролептический синдром встречается редко, но представляет серьезную опасность и может развиваться даже при приеме обычных терапевтических доз препаратов. Возможны также падение артериального давления, седативный эффект и тяжелые экстрапирамидные осложнения, такие как острая дистония и ригидность. Сообщалось о случаях внезапной смерти больных с шизофренией при приеме пимозиды в высокой дозе (80 мг/сут).

Агонисты α_2 -адренорецепторов. Клонидин и гуанфацин применяются, главным образом, в качестве гипотензивных средств. Однако клонидин уже в течение ряда лет используется для лечения тиков и ДВГ. Многими клиницистами клонидин рассматривается как средство первого выбора, поскольку он не вызывает тяжелых неврологических осложнений, таких как ранние экстрапирамидные синдромы или поздняя дискинезия. Тем не менее, как показали плацебо-контролируемые исследования, у некоторых больных он неэффективен или оказывает лишь частичный эффект (Goetz, 1992). Наибольшее влияние клонидин оказывает на моторные тики (Leckman et al., 1991). Эффект клонидина часто бывает отсроченным и проявляется лишь спустя 3–6 недель. Но основная польза при применении клонидина заключается в улучшении сопутствующих поведенческих нарушений, таких как гиперактивность, повышенная ранимость, нарушения сна, агрессивность, которые часто встречаются у больных с СТ и ДВГ. Однако многие больные не могут переносить клонидин из-за седативного эффекта и ортостатической гипотензии. Особую озабоченность вызывает возможность развития тяжелых симптомов при внезапном прекращении приема препарата (например, из-за низкой комплаентности больного) и также недавние сообщения о случаях внезапной смерти детей, принимавших клонидин.

Недавно доказано, что и гуанфацин может быть эффективен при СТ и ДВГ, но вызывает меньше побочных эффектов, чем клонидин. Способность гуанфацина уменьшать и сопутствующие поведенческие нарушения была доказана не только в открытых, но и в плацебо-контролируемых исследованиях.

Механизм действия. В низкой дозе клонидин оказывает стимулирующее действие на пресинаптические α_2 -адренорецепторы, которые выполняют функцию ауторецепторов. В более высокой дозе он стимулирует и постсинаптические рецепторы. Механизм действия препарата связывают со способностью тормозить высвобождение норадреналина. Помимо влияния на норадренергическую систему, он, вероятно, оказывает не прямое действие и на активность дофаминергических систем, о чем свидетельствуют исследования уровня *гомованильной кислоты* — ГМК (Leckman et al., 1995).

Побочные эффекты. Основные побочные эффекты клонидина — сонливость, головокружение, брадикардия, запоры, сухость во рту и прибавка веса. Иногда вскоре после начала лечения у детей проявляются раздражительность и дисфория. Отмечены случаи появления или усугубления депрессии. При внезапном прекращении приема клонидина может возникать рикошетное повышение артериального давления, тахикардия, психомоторное возбуждение, мышечные боли, усиленное потоотделение, слюнотечение и, возможно, маниакальноподобное состояние. Описаны случаи резкого усиления тиков при отмене клонидина, которое длительно сохранялось, несмотря на повторное назначение клонидина (Leckman et al., 1986). Сообщалось о нескольких случаях внезапной смерти у детей на фоне приема клонидина или после его прекращения. Однако в большинстве этих случаев причиной смерти могли послужить и другие факторы, при этом роль клонидина осталась неясной (Cantwell et al., 1997).

Противопоказания. Назначения клонидина следует избегать у больных с заболеваниями миокарда или клапанов сердца (особенно с ограничением выброса левого желудочка), синкопальными состояниями и брадикардией. Относительное противопоказание — заболевание почек (из-за повышенного риска кардиоваскулярных заболеваний). До лечения необходимо тщательное обследование для выявления сердечно-сосудистых расстройств, а во время лечения — рекомендуется регулярный контроль пульса, артериального давления и ЭКГ (Cantwell et al., 1997).

Токсическое действие. Серьезные побочные эффекты могут возникать при внезапной отмене или передозировке клонидина. У детей в этих ситуациях возможны особенно тяжелые осложнения. Синдром отмены нередко возникает в том случае, когда родители не понимают важности строгого соблюдения рекомендаций врача, и ребенок пропускает несколько приемов препарата. Передозировка может возникать из-за того, что таблетки клонидина путают с таблетками другого препарата, например, метилфенидата, в результате ребенок принимает три таблетки вместо одной. Токсический эффект у детей может оказать даже минимальная доза клонидина (например, 0,1 мг). Симптомы передозировки включают брадикардию, угнетение ЦНС, артериальную гипертензию, сменяющуюся гипотензией, угнетение дыхания и гипотермию.

Другие лекарственные средства. Хотя трициклические антидепрессанты лишь в небольшой степени ослабляют тики, они полезны в лечении больных с легкими тиками, страдающими также ДВГ, депрессией или тревогой (Singer et al., 1995; Sandyk, Bamford, 1988). Трициклические антидепрессанты рекомендуются также в тех случаях, когда тики сопровождаются ночным энурезом или нарушением сна. При их применении возможно развитие тахикардии и изменений ЭКГ (увеличение интервалов QRS, PR, QTc) с потенциальным риском кардиотоксического эффекта. Поэтому требуется регулярный контроль ЭКГ, уровня препарата в плазме, жизненно важных показателей. Необходимо учитывать и возможность взаимодействия трициклических антидепрессантов с другими лекарственными средствами. Сообщалось о семи случаях внезапной смерти, возможно, связанных с приемом дезипрамина и имипрамина (Varley, McClellan, 1997). Селегилин также может быть полезным при сочетании тиков и ДВГ (Feigin et al., 1996; Jankovic, 1993).

В открытых исследованиях показано, что никотин может потенцировать действие нейрорептиков на моторные и вокальные тики при СТ (Dursun, Reveley, 1997; Silver et al., 1996). Ученые (Silver et al., 1996) отметили существенное уменьшение тяжести тиков после 24 часов применения пластыря с никотином. Улучшение сохранялось в среднем 11 дней (если не нарушалась схема лечения). В других открытых исследованиях сходные результаты получены при использовании никотинового пластыря в качестве монотерапии при СТ (Dursun, Reveley, 1997). Известно, что никотин оказывает влияние на многие нейромедиаторные системы. Стимулируя никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, он усиливает высвобождение бета-эндорфина, дофамина, серотонина, норадреналина, ацетилхолина и кортикостероидов. Однако механизм, посредством которого никотин потенцирует действие нейрорептиков при СТ, остается неясным. Потенцирующее влияние никотина можно заблокировать антагонистом никотиновых рецепторов мекамиламином.

Из бензодиазепинов при СТ наиболее обосновано применение клоназепама. Клоназепам может применяться: 1) в качестве монотерапии для подавления тиков, особенно моторных; 2) для лечения сопутствующих тревожных расстройств, в том числе панических атак; 3) как средство, усиливающее эффект нейрорептиков (Goetz, 1992; Steingard et al., 1994).

В открытых исследованиях положительное действие при СТ отмечено и у некоторых других препаратов: налоксона, антиандрогенных средств, антагонистов кальция, лития и кар-

бамазепина (LeWitt, 1993). В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях отмечена умеренная эффективность баклофена и агониста дофаминовых рецепторов перголида. Инъекции ботулотоксина (Scott et al., 1966) использовались для лечения нескольких случаев тяжелой копролалии.

Лечение коморбидного ОКР. Большинство недавних исследований показало, что СИОЗС могут лишь незначительно ослаблять тики, а иногда и усиливают их (Como, Kurlan, 1991). Тем не менее, СИОЗС — препарат выбора при ОКР. Добавление нейролептика может усилить их антиобсессивное действие при наличии ОКР у больного с СТ.

Лечение тиков и коморбидного ДВГ. Возможность использования психостимуляторов для лечения ДВГ у больного с тиками остается дискуссионной (Robertson, Eapen, 1992). Некоторые наблюдения показывают, что психостимуляторы усиливают, а возможно, и провоцируют тики у значительного числа больных. При лечении психостимуляторами у 24% больных с СТ отмечено стойкое усиление тиков (Price et al., 1986). Частое сочетание ДВГ с СТ может вызвать ошибочное впечатление о том, что лечение ДВГ вызывает тики. Выраженность тиков, как правило, возвращается к исходному уровню после отмены психостимуляторов, но иногда она снижается, несмотря на продолжение лечения. Тем не менее, в нескольких исследованиях было показано, что психостимуляторы могут успешно применяться для лечения ДВГ у детей с СТ, не вызывая при этом усиления тиков (Castellanos et al., 1997; Gadow, Sverd, 1990). В части случаев легкое усиление тиков может быть приемлемой платой за ослабление тяжелого ДВГ. Некоторые специалисты рекомендуют использовать психостимуляторы для ослабления побочных эффектов нейролептиков. Существует мнение, что пемолин усиливает тики в большей степени, чем метилфенидат и декстрамфетамин. Лечение трициклическими антидепрессантами и агонистами α_2 -адренорецепторов представляет собой более консервативный подход, поскольку не несет опасности усиления тиков, но при этом оказывает лишь умеренное действие при ДВГ. Другая возможность лечения ДВГ связана с применением бупропиона. В проведенном исследовании показано, что эффект бупропиона при ДВГ сопоставим с эффектом метилфенидата (Barrickman et al., 1995), но в некоторых случаях при его применении отмечено усиление тиков (Spencer et al., 1993). В двух исследованиях показано положительное действие селегилина при ДВГ, коморбидном с тиками, причем в одном из них уменьшались не только проявления ДВГ, но и тики (Feigin et al., 1996), а в другом — выраженность тиков не изменилась (Jankovic, 1993).

Лечение коморбидных аффективных расстройств. При лечении коморбидной депрессии посредством стандартной антидепрессивной терапии следует принимать во внимание наличие других сопутствующих проявлений, таких как ДВГ и ОКР, а также возможность лекарственного взаимодействия с препаратами, назначенными для подавления тиков. Сообщалось о случаях усиления или появления тиков при приеме СИОЗС, трициклических антидепрессантов и бупропиона. Нормотимические средства могут применяться при аффективной нестабильности, неконтролируемой агрессивности или маниакальном состоянии.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Дозирование. Лечение начинают с 0,25 мг галоперидола, 0,5 мг пимозиды, 0,5 мг флуфеназина или 0,25 мг рисперидона. В дальнейшем дозу увеличивают каждые 5–7 дней. Терапевтическая доза при применении галоперидола может колебаться от 0,5 до 10 мг/сут, при применении пимозиды — от 1,5 до 10 мг/сут, при применении флуфеназина — от 2 до 15 мг/сут, при применении рисперидона — от 0,5 до 8 мг/сут. Эта доза назначается в один, два или три приема — в зависимости от переносимости и эффективности препарата. Пимозид обладает длительным периодом полужизни и может с успехом приниматься однократно на ночь. При лечении пимозидом

необходим регулярный контроль функции сердечно-сосудистой системы, особенно если его доза превышает 10 мг/сут. Дозу пимозиды не следует увеличивать при существенном удлинении интервала QTc. Производитель рекомендует отменять препарат при инверсии зубца T или появлении зубцов U. При применении любого нейролептика (но особенно пимозиды и рисперидона) необходим регулярный контроль функции печени. Каждые три месяца больных следует осматривать для выявления признаков поздней дискинезии. Некоторые клиницисты считают необходимым профилактический прием холинолитиков (например, бензотропина или дифенгидрамина) с целью предупреждения экстрапирамидных побочных эффектов. Однако многие врачи назначают указанные препараты лишь при появлении указанных осложнений.

Дозирование агонистов α_2 -адренорецепторов. Клонидин широко используется многими психиатрами, неврологами и педиатрами, несмотря на отсутствие соответствующей санкции FDA. В связи с этим по-прежнему ощущается необходимость в новых исследованиях эффективности и безопасности препарата. Гуанфацин стали применять сравнительно недавно, и доказательств его эффективности в литературе значительно меньше. Поскольку даже небольшие дозы клонидина (например, 0,05 мг) могут вызывать выраженный седативный эффект, особенно у детей, лечение рекомендуют начинать с минимальной дозы. Как правило, вначале назначают одну четверть или половину таблетки (0,1 мг) на ночь. В последующем, с учетом переносимости, дозу повышают на 0,025–0,05 мг каждые 3–4 дня, переходя на 3–4-кратный прием. Максимальная доза — 0,4 мг/сут. Возможен и другой способ введения клонидина — с помощью трансдермальных (накожных) пластырей, которые содержат 0,1, 0,2 или 0,3 мг препарата. Пластыри следует менять каждые 4–7 дней, в зависимости от возраста больного. У более юных больных пластыри меняют чаще. Неудобства этого метода заключается в том, что пластырь может отклеиться при плавании, избыточном потоотделении; кроме того, его может отклеить и сам ребенок. Возможна и местная аллергическая реакция. Некоторые врачи рекомендуют помещать пластырь на среднюю часть спины после ее обработки кремом или спреем с гидрохлоридом дифенгидрамина. Эффект клонидина может проявиться лишь спустя несколько недель, как при пероральном приеме, так и при трансдермальном введении. Гуанфацин выпускается в таблетках, содержащих 1 мг и 2 мг препарата. Начальная доза — 0,5 мг, затем ее повышают каждые 7 дней, переходя на двукратный прием. Эффективная доза колеблется от 0,5 до 4 мг/сут. Перед назначением препарата, после каждого увеличения дозы или через каждые три месяца поддерживающей терапии, необходим контроль ЭКГ и жизненно важных показателей. Проведение ЭКГ, измерение артериального давления и пульса при ортостатической пробе необходимы при появлении головокружения, сердцебиений, горячих приливов или избыточной сонливости.

Начальная доза клоназепама — 0,5 мг. Затем дозу повышают на 0,5 мг каждые 5 дней с учетом переносимости, пока не будет достигнут максимальный терапевтический эффект. Однако седативный эффект ограничивает возможности повышения дозы. Поддерживающая доза может колебаться от 1,0 до 6,0 мг/сут.

Исследования свидетельствуют об эффективности никотиновых накожных пластырей, содержащих 7 мг препарата, которые могут потенцировать действие нейролептиков. Пластырь приклеивают на 24 ч 1 раз в 2 недели. Продолжительность действия исключительно вариабельна и колеблется от нескольких дней до нескольких недель.

ЛИТЕРАТУРА

- Arnott S., Nutt D. Successful treatment of fluvoxamine-induced inorgasmia by cyprophetadine. *Br. J. Psychiat.* 1991; 52: 163–164.
- Azrin N.H., Nunn R.G., Frantz S.E. Treatment of hairpulling (trichotillomania): A comparison study of habit reversal and negative practice training. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiat.* 1980; 11: 13–20.
- Baer L., Rauch S.L., Ballantine T. et al. Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiat.* 1995; 52: 384–392.
- Barickman L.L., Perry P.J., Allen A.J. et al. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiat.* 1995; 34: 649–657.
- Barr L.C., Goodman W.K., Price L.H. et al. The serotonin hypothesis of obsessive-compulsive disorder: Implications of pharmacologic challenge studies. *J. Clin. Psychiat.* 1992; 53 (4, suppl): 29–37.
- Baxter L.R., Saxena S., Brody A.L. et al. Brain mediation of obsessive-compulsive disorder symptoms: Evidence from functional brain imaging studies in the human and non-human primate. *Sem. Clin. Neuropsychiat.*, in press.
- Bisserbe J.C., Lane R.M., Flament M.F. et al. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Eur. Psychiat.* 1997; 12: 82–93.
- Blier P., Bergeron R. Sequential administration of augmentation strategies in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Preliminary findings. *Intern. Clin. Psychopharm.* 1996; 11: 37–44.
- Brunn R.D., Budman C.L. Risperidone as a treatment for Tourette's syndrome. *J. Clin. Psychiat.* 1996; 57 (1): 29–31.
- Brunn R.D., Budman C.L. The natural history of Gilles de la Tourette's syndrome, in Kurlan R. (ed). *Handbook of Tourette's Syndrome and Related Tic and Behavior Disorders*. New York, Marcel Dekker, 1993, pp. 21–42.
- Caine E.D., Polinsky R.J., Kartzinel R. et al. The trial use of clozapine for abnormal involuntary movement disorders. *Am. J. Psychiat.* 1979; 136: 317–320.
- Cantwell D.P., Swanson J., Connor D.F. Case study: Adverse response to clonidine. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiat.* 1997; 36: 539–544.
- Castellanos F.X., Giedd J.N., Elia J., et al. Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: Effects of stimulant and dose. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiat.* 1997; 36 (5): 589–596.
- Chappell P., Leckman J., Goodman W., et al. Elevated cerebrospinal fluid corticotrophin-releasing factor in Tourette's syndrome: Comparison to obsessive-compulsive disorder and normal controls. *Biol. Psychiat.* 1996; 39: 776–783.
- Chappell P.B., Riddle M.A., Scahill L., et al. Guanfacine treatment of comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and Tourette's syndrome: Preliminary clinical experience. *Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiat.* 1995; 34 (9): 1140–1146.
- Christenson G.A., Crow S.J. The characterization and treatment of trichotillomania. *J. Clin. Psychiat.* 1996; 57 (suppl. 8): 42–49.
- Christenson G.A., Mackenzie T.B., Mitchell J.E. et al. A placebo-controlled double-blind crossover study of fluoxetine in trichotillomania. *Am. J. Psychiat.* 1991; 148: 1566–1571.
- Christenson G.A., Mackenzie T.B., Mitchell J.E. Characteristics of 60 adult chronic hair pullers. *Am. J. Psychiat.* 1992; 15: 777–790.
- Coffey B.J., Park K.S. Behavioral and emotional aspects of Tourette syndrome. *Neural. Clin.* 1997; 15 (2): 277–289.
- Cohen D.J., Leckman J.F. Tourette syndrome: Advances in treatment and research. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiat.* 1984; 23: 123–125.
- Cohen D.J. The pathology of the self in primary childhood autism and Gilles de la Tourette syndrome. *Psychiat. Clin. North. Am.* 1980; 3: 383–402.
- Comings D.E., Comings B.G. A controlled study of Tourette syndrome. VII. Summary: A common genetic disorder causing disinhibition of the limbic system. *Am. J. Hum. Genet.* 1987; 41: 839–866.

- Como P.G., Kurlan R. An open-label trial of fluoxetine for obsessive-compulsive disorder in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology*. 1991; 41 (6): 872–874.
- Connolly H.M., Crary J.L., McGoon M.D. et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 581–588.
- Denckla M.B. Neurological examination, in Rapoport J. (ed) *Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents*. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1989, pp. 107–115.
- DeVaugh-Geiss J., Katz R., Landau P., et al. Clomipramine hydrochloride in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiat.* 1991; 48: 730–738.
- Dursun S.M., Reveley M.A. Differential effects of transdermal nicotine on microstructured analyses of tics in Tourette's syndrome: An open study. *Psychol. Med.* 1997; 27 (2): 483–487.
- Eapen V., Pauls D.L., Robertson MM: Evidence of autosomal dominant transmission in Tourette's syndrome: United Kingdom cohort study. *B. J. Psychiat.* 1993; 162: 593–596.
- Eggers C., Rothenberger A., Berghaus U. Clinical and neurobiological findings in children suffering from tic disease following treatment with tiapride. *Eur. Arch. Psychiat. Neural. Sci.* 1988; 237 (4): 223–229.
- Erenberg G., Cruse R.P., Rothner A.D. The natural history of Tourette syndrome: A follow-up study. *Ann. Neural.* 1987; 22: 383–385.
- Evans D.W., Leckman J.F., Carter A. et al. Ritual, habit, and perfectionism: The prevalence and development of compulsive-like behavior in normal young children. *Child. Devel.* 1997; 68 (1): 58–68.
- Feigin A., Kurlan R., McDermott M.P., et al. A controlled trial of deprenyl in children with Tourette's syndrome and attention deficit disorder. *Neurology*. 1996; 46 (4): 965–968.
- Foa E.B., Steketee G.S., Ozarow B.J. Behavior therapy with obsessive-compulsives: From theory to treatment, in Mavissakaliar M., Turner S.M., Michelson L. (eds). *Obsessive-Compulsive Disorder: Psychological and Pharmacological Treatment*. New York, Plenum Press, 1985, pp. 49–129.
- Gadow K.D., Sverd J. Stimulants for ADHD in child patients with Tourette's syndrome: the issue of relative risk. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 1990; 11 (5): 269–271.
- Gilles de la Tourette G. Etude sur une affection nerveuse caractrise par de l'incoordination mortice accompagne d'echolalie et de coprolalie. *Arch. Neurologie*. 1885; 9: 19–42.
- Goetz C.G. Clonidine and clonazepam in Tourette syndrome, in Chase N., Friedhoff A., Cohen D. (eds). *Advances in Neurology; Tourette Syndrome: Genetics, Neurobiology, and Treatment*, New York, Raven Press, 1992.
- Goodman W.K., McDougle C.J., Price L.H. et al. Beyond the serotonin hypothesis: A role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorders. *J. Clin. Psychiat.* 1990; 51: 36–43.
- Goodman W.K., Price L.H., Delgado P.L. et al. Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: Comparison of fluvoxamine and desipramine. *Arch. Gen. Psychiat.* 1990; 47: 577–585.
- Goodman W.K., Price L.H., Rasmussen S.A. et al. The Yale-Browt Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS): Part I. Developmer-use and reliability. *Arch. Gen. Psychiat.* 1989; 46: 1006–1011.
- Goodman W.K., Rasmussen S.A., Foa E.B. et al. Obsessive-compulsive disorder, in Prien R.F., Robinson D.S. (eds). *Clinical Evolution of Psychotropic Drugs: Principles and Guidance*. New York, Raven Press, 1994, pp 431–466.
- Goodman W.K., Ward H.E., Kablinger A.S. et al. Biological approaches to treatment-resistant obsessive compulsive disorder, in Goodman W.K., Rudorfer M.V., Maser J. (eds). *Obsessive-Compulsive Disorder: Contemporary Issues in Treatment*. Hillsdale, NJ, Lawrence Erlbaum, in press.
- Griest J.H., Jefferson J.W., Kozak K.A., et al. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiat.* 1995; 52: 53–60.
- Haber S.N., Kowall N.W., Vonsattel J.P. et al: Gilles de la Tourette's syndrome: A postmortem neuropathological and immunohistochemical study. *J. Neural. Sci.* 1986; 75: 225–241.
- Heutink P., Sandkuyl L.A., van de Wetering B.J.M., et al. Linkage and Tourette syndrome. *Lancet* 1993; 337: 122–123.

- Hollander E., Cohen L.J., Simeon D. Body dysmorphic disorder. *Psychiat. Ann.* 1993;23(7):359–364.
- Hollander E., Cohen L.J. Psychobiology and psychopharmacology of compulsive spectrum disorders, in Oldham J.M., Hollander E., Skodol A.E. (eds). *Impulsivity and Compulsivity*. Washington D.C., American Psychiatric Press, 1996, p. 143.
- Holzer J.C., Goodman W.K., McDougle C.J., et al. Obsessive-compulsive disorder with and without a chronic tic disorder: A comparison of symptoms in 70 patients. *Brit. J. Psychiat.* 1994; 164: 469–473.
- Husby G., Van de Rijn I., Zabriskie J.B. et al. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J. Exp. Med.* 1976; 144: 1094–1110.
- Hyde T.M., Aaronson B.A., Randolph C. et al. Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. *Neurology*. 1992; 42: 652–658.
- Hyde T.M., Stacey M.E., Coppola R. et al. Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome: A quantitative MRI study of monozygotic twins. *Neurology*. 1995; 45 (6): 1176–1182.
- Itard J.M.G. Memoire sur quelques fonctions involontaires des appareils de la locomotion de la prehension et de la voix. *Arch. Gen. Med.* 1825; 8: 385–407.
- Jacobson F.M. Fluoxetine-induced sexual dysfunction and an open trial of yohimbine. *J. Clin. Psychiat.* 1992; 53: 119–122.
- Jankovic J., Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology*. 1997; 48 (2): 358–362.
- Jankovic J. Deprenyl in attention-deficit associated with Tourette's syndrome. *Arch. Neural.* 1993; 50 (3): 286–288.
- Jankovic J. Diagnosis and classification of tics and Tourette syndrome, in Chase N., Friedhoff A., Cohen D. (eds). *Advances in Neurology*. New York, Raven Press, 1992, pp 7–14.
- Kiessling L.S., Marcotte A.C., Culpepper L. Antineuronal antibodies in movement disorders. *Pediatrics*. 1993; 92 (1): 39–43.
- Klieger P.S., Fett K.A., Dimitropoulos T. et al. Asymmetry of basal ganglia perfusion in Tourette's syndrome shown by technetium-99m-HMPAO SPECT. *J. Nucl. Med.* 1997; 38 (2): 188–191.
- Koran L.M., McElroy S.L., Davidson J.R.T. et al. Fluvoxamine versus clomipramine for obsessive-compulsive disorder: A double-blind comparison. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996; 16: 121–129.
- Kramer H., Sprenger J. *Malleus Maleficarum*. New York, Dover Publications, 1971, pp. 131–132.
- Kurlan R., Behr J., Medved L., Como P. Transient tic disorder and the spectrum of Tourette's syndrome. *Arch. Neural.* 1988; 45: 1200–1201.
- Kurlan R., Daragjati C., Como P. et al. Non-obscene complex socially inappropriate behavior in Tourette's syndrome. *J. Neuropsychiat. Clin. Neurosci.* 1996; 8 (3): 311–317.
- Kurlan R., Whitmore B.A., Irvine C. et al. Tourette's syndrome in a special education population: A pilot study involving a single school district. *Neurology*. 1994; 44: 699–702.
- Labbate L.A., Pollack M.H. Treatment of fluoxetine-induced sexual dysfunction with bupropion: A case report. *Ann. Clin. Psychiat.* 1994; 53: 212–213.
- Leckman J.F., Dolnansky E.S., Hardin M.T. et al. Perinatal factors in the expression of Tourette's syndrome: An exploratory study. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiat.* 1990; 29: 220–226.
- Leckman J.F., Goodman W.K., North W.G. et al. The role of central oxytocin in obsessive-compulsive disorder and related normal behavior. *Psychoneuroendocrinology*. 1994; 19 (8): 723–749.
- Leckman J.F., Hardin M.T., Riddle M.A. et al. Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch. Gen. Psychiat.* 1991; 48 (4): 324–328.
- Leckman J.F., Ort S., Caruso K.A. et al. Rebound phenomena in Tourette's syndrome after abrupt withdrawal of clonidine: Behavioral, cardiovascular, and neurochemical effects. *Arch. Gen. Psychiat.* 1986; 43 (12): 1168–1176.
- Leckman J.F., Pauls D.L., Cohen D.J. Tic disorders, in Bloom F.E., Kupfer D.J. (eds). *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, Raven Press, 1995, pp. 1665–1674.

- Leckman J.F., Price R.V., Walkup J.T. et al. Nongenetic factors in Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch. Gen. Psychiat.* 1987; 44: 100.
- Leckman J.F., Riddle M.A., Berrettini W.H. et al. Elevated CSF dynorphin A [1–8] in Tourette's syndrome. *Life Sci.* 1988; 43: 2015–2023.
- Leckman J.F., Riddle M.A., Hardin M.T. et al. The Yale global tic severity scale: Initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiat.* 1989; 28: 566–573.
- Leckman J.F., Walker D.E., Cohen D.J. Premonitory urges in Tourette's syndrome. *Am. J. Psychiat.* 1993; 150: 98–102.
- Lewitt P.A. Pharmacotherapy beyond the catechoaminergic systems, in Kurlan R. (ed). *Handbook of Tourette's Syndrome and Related Tic and Behavior Disorders*. New York, Marcel Dekker, 1993, pp 389–400.
- Lombroso P.J., Scahill L., King R.A. et al. Risperidone treatment of children and adolescents with chronic tic disorders: A preliminary report. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiat.* 1995; 34 (9): 1147–1152.
- McDougle C.J., Goodman W.K., Leckman J.F. et al. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch. Gen. Psychiat.* 1994; 51: 302–308.
- Mesulam M.M., Petersen R.C. Treatment of Gilles de la Tourette's syndrome: Eight-year, practice-based experience in a predominantly adult population. *Neurology*. 1987; 37: 1828–1833.
- Meyer V. Modification of expectations in cases with obsessional rituals. *Beh. Res. Ther.* 1996; 138: 584–592.
- Moriarty J., Costa D.C., Schmitz B., Trimble M.R. et al. Brain perfusion abnormalities in Gilles de la Tourette syndrome. *Br. J. Psychiat.* 1995; 167: 249–254.
- Murphy T.K., Goodman W.K., Fudge M.W. et al. B Lymphocyte antigen D 8/17: a peripheral marker for Tourette's syndrome and childhood-onset obsessive-compulsive disorder? *Am. J. Psychiat.* 1997; 154: 402–407.
- Murray T.J. Dr. Samuel Johnson's tics and gesticulations. *Br. Med. J.* 1979; 1: 1610–1614.
- Nierenberg A.A., Adler L.A., Peselow E. et al. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am. J. Psychiat.* 1994; 151: 1069–1072.
- Park S., Como P.G., Cui L., Kurlan R. The early course of the Tourette's syndrome clinical spectrum. *Neurology*. 1993; 43 (9): 1712–1715.
- Pato M.T., Hill J.L., Murphy D.L. A clomipramine dosage reduction study in the course of long-term treatment of obsessive-compulsive disorder patients. *Psychopharmacol. Bull.* 1990; 26: 211–214.
- Pauls D.L., Leckman J.F. The inheritance of Gilles de la Tourette syndrome and associated behaviors: Evidence for autosomal dominant transmission. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 993–997.
- Pauls D.L., Pakstis A.J., Kurlan R. et al. Segregation and linkage analyses of Tourette's syndrome and related disorders. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiat.* 1990; 29: 195–203.
- Pauls D.L., Towbin K.E., Leckman J.F. et al. Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder: Evidence supporting a genetic relationship. *Arch. Gen. Psychiat.* 1986; 43: 1180–1182.
- Peterson B., Riddle M.A., Cohen D.J. et al. Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. *Neurology*. 1993; 43 (5): 941–949.
- Phillips K.A., McElroy S.I. An open-label study of fluvoxamine in body dysmorphic disorder. *Biol. Psychiat.* 1996; 39 (7): 625.
- Phillips K.A., McElroy S.L., Keck P.E. Jr. et al. A comparison of delusional and nondelusional body dysmorphic disorder in 100 cases. *Psychopharmacol. Bull.* 1994; 30 (2): 179–186.
- Phillips K.A. Body dysmorphic disorder: Clinical features and drug treatment. *CNS Drugs*. 1995; 3 (1): 30–40.
- Pitman R.K. Obsessive-compulsive disorder in Western history, in Hollander E., Zohar J., Marazziti D. et al. (eds). *Current Insights in Obsessive-Compulsive Disorder*. New York, John Wiley & Sons, 1994, pp. 3–10.

- Price R.A., Leckman J.F., Pauls D.L. et al. Gilles de la Tourette's syndrome: Tics and central nervous system stimulants in twins and nontwins. *Neurology*. 1986; 36 (2): 232–237.
- Ravizza L., Barzega G., Bellino S. et al. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD): Long-term trial with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacol. Bull.* 1996, 32 (1): 167–173.
- Riddle M., Rasmussen A.M., Woods S.W. et al. SPECT imaging of cerebral blood flow in Tourette's syndrome. *Adv. Neural.* 1992; 58: 207–212.
- Riddle M.A., Claghorn J., Gaffney G. et al. A controlled trial of fluvoxamine for OCD in children and adolescents. *Biol. Psychiat.* 1994; 14: 78–79.
- Robertson M.M., Banerjee S., Hiley P.J.F. et al. Personality disorder and psychopathology in Tourette's syndrome: A controlled study. *Br. J. Psychiat.* 1997; 171: 283–286.
- Robertson M.M., Eapen V. Pharmacologic controversy of CNS stimulants in Gilles de la Tourette syndrome. *Clin. Neuropharmacol.* 1992, 15 (5): 408–425.
- Robertson M.M., Sceliniedcn V., Lees A.J. Management of Gilles de la Tourette syndrome using sulpiride. *Clin Neuropharmacol.* 1990; 13 (3): 229–235.
- Robertson M.M., Yakeley J. Gilles de la Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder, in Fogel B.S., Schiffer R.B., Rao S.M. (eds). *Neuropsychiatry*. Baltimore, MD, William & Wilkins, 1996, 827–870.
- Rothschild A.J. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: Efficacy of a drug holiday. *Am. J. Psychiat.* 1995; 152: 1514–1516.
- Rudorfer M.V. Electroconvulsive therapy in treatment refractory obsessive-compulsive disorder, in Goodman W.K., Rudorfer M.V., Maser J. (eds). *Obsessive-Compulsive Disorder: Contemporary Issues in Treatment*. Hillsdale, NJ, Lawrence Erlbaum, 1997, in press.
- Sacks O. *An Anthropologist on Mars*. New York, Alfred A. Knopf, 1995, p. 95.
- Sallee F.R., Dougherty D., Sethuraman G. et al. Prolactin monitoring of haloperidol and pimozide treatment in children with Tourette's syndrome. *Biol. Psychiat.* 1996; 49 (10): 1044–1050.
- Sallee F.R., Nesbitt L., Jackson C. et al. Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder. *Am. J. Psychiat.* 1997; 154 (8): 1057–1062.
- Sallee F.R., Sethuraman G., Rock C.M. Effects of pimozide cognition in children with Tourette syndrome: Interaction with comorbid attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta. Psychiatr. Scand.* 1994; 90 (1): 4–9.
- Sandyk R., Bamford C.R. Beneficial effects of imipramine on Tourette's syndrome. *Int. J. Neurosci.* 1988; 39 (1–2): 27–29.
- Santangelo S.L., Pauls D.L., Goldstein J.M. et al. Tourette's syndrome: What are the influences of gender and comorbid obsessive-compulsive disorder? *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiat.* 1994; 33: 795–804.
- Schwartz J.M. Obsessive-compulsive disorder. *Sci. Med.* 1997; 4: 14–23.
- Scott B.L., Jankovic J., Donovan D.T. Botulinum toxin injection into vocal cord in the treatment of malignant coprolalia associated with Tourette's syndrome. *Mov. Disord.* 1996; 11 (4), 431–433.
- Shapiro A.K., Shapiro E., Young J.G. et al. (eds). Signs, symptoms and clinical course, in *Gilles de la Tourette Syndrome*, 2d ed. New York, Raven Press, 1987, pp. 127–193.
- Shapiro E., Shapiro A.K., Fulop G. et al. Controlled study of haloperidol, pimozide and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette syndrome. *Arch. Gen. Psychiat.* 1989; 46: 722–730.
- Silver A.A., Shytle R.D., Philipp M.K. et al. Case study: long-term potentiation of neuroleptics with transdermal nicotine in Tourette's syndrome. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiat.* 1996; 35 (12): 1631–1636.
- Simeon D., Hollander E., Stein D. et al. Body dysmorphic disorder in the DSM-IV field trial for obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiat.* 1995; 152: 1207–1209.
- Singer H.S., Brown J., Quaskey S. et al. The treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in Tourette's syndrome: A double-blind placebo-controlled study with clonidine and desipramine. *Pediatrics*. 1995; 95 (1): 74–81.

- Singer H.S., Hahn I.H., Moran T.H. Abnormal dopamine uptake sites in postmortem striatum from patients with Tourette's syndrome. *Ann. Neural.* 1991; 30: 558–562.
- Singer H.S., Reiss A.L., Brown J.E. et al. Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome. *Neurology.* 1993; 43 (5): 950–956.
- Spencer T., Biederman J., Steingard R. et al. Bupropion exacerbates tics in children with attention-deficit hyperactivity disorder and Tourette's syndrome. *J. Acad. Child. Adolesc. Psychiat.* 1993; 32 (1): 211–214.
- Steingard R.J., Goldberg M., Lee D. et al. Adjunctive clonazepam treatment of tic symptoms in children with comorbid tic disorders and ADHD. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiat.* 1994; 33 (3): 394–399.
- Swedo S.E., Leonard H.L., Kiessling L.S. Speculations on antineuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. *Pediatrics.* 1994; 93 (2): 323–326.
- Swedo S.E., Leonard H.L., Mittleman B.B. et al. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am. J. Psychiat.* 1997; 154 (1): 110–112.
- Swedo S.E., Leonard H.L., Rapoport J.L. et al. A double-blind comparison of clomipramine and desipramine in the treatment of trichotillomania (hair pulling). *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 497–501.
- Swedo S.E., Rapoport J.L., Leonard H.L. et al. Regional cerebral glucose metabolism of women with trichotillomania. *Arch. Gen. Psychiat.* 1991; 48: 828–833.
- Swedo S.E. Rituals and releasers: An ethological model of obsessive-compulsive disorder, in Rapoport J.L. (ed). *Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents*. Washington DC, American Psychiatric Press, 1989, pp. 269–288.
- Swedo S.E. Sydenham's chorea: A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *J.A.M.A.* 1994; 272 (2): 1788–1791.
- Tollefson G.D., Rampey A.H. Jr., Genduso L.A. A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiat.* 1994; 51: 559–567.
- Van Balkom A.J.L.M., van Oppen P., Vermeulen A.W.A. et al. A meta-analysis on the treatment of obsessive-compulsive disorder: A comparison of antidepressants, behavior and cognitive therapy. *Clin. Psych. Rev.* 1994; 14: 359–382.
- Van der Linden C., Bruggeman R., van Woerkom T.C. Serotonin-dopamine antagonist and Gilles de la Tourette's syndrome: An open pilot dose-titration study with risperidone [letter]. *Mov. Disord.* 1994; 9: 687–688.
- Varley C.K., McClellan J. Case study: Two additional sudden deaths with tricyclic antidepressants. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiat.* 1997; 36: 390–394.
- Wheadon D.E., Bushnell W.D., Steiner M. A fixed dose comparison of 20, 40, or 60 mg paroxetine to placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Proc. Amer. Coll. Neuropsychopharm.* 1993; 32: 143.
- Wolf S.S., Jones D.W., Knable M.B. et al. Tourette syndrome: Prediction of phenotypic variation in monozygotic twins by caudate nucleus D2 receptor binding. *Science.* 1996; 273: 1225–1227.
- Zabriskie J.B., Lavenchy D., Williams R.C. Jr. et al. Rheumatic fever-associated B cell alloantigens as identified by monoclonal antibodies. *Arthrit. Rheumat.* 1985; 28 (9): 1047–1051.
- Zohar A.H., Ratzoni G., Pauls D.L. et al. An epidemiological study of obsessive-compulsive disorder and related disorders in Israeli adolescents. *Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiat.* 1992; 31: 1057–1061.

ГЛАВА 7

РАССТРОЙСТВА СНА

Э. Винокур

Несколько эпидемиологических исследований продемонстрировали широкую распространенность расстройств сна. Эти расстройства часто причиняют людям страдания, снижают качество жизни и продуктивность их деятельности, нередко являются причиной гибели людей (в дорожно-транспортных происшествиях, возникших по вине заснувших водителей), несут в себе множество других угроз здоровью. Расстройства сна наносят и огромный экономический ущерб. Исследования, проведенные службой Гэллупа (Gallup) в 1991 и 1995 годах, показали, что больные с расстройствами сна нередко не предъявляют соответствующих жалоб, и врачи часто не диагностируют эти состояния. Соответственно, значительная часть больных с выраженными нарушениями сна остаются без надлежащего лечения.

Как будет подробно рассмотрено в этой главе, эффективное лечение расстройств сна требует умения распознавать симптомы, которые поначалу бывают не выражены явно. У врача должен быть «наметанный» глаз и чувствительный слух, что выявлять подобные симптомы. Он должен уметь задавать специфические вопросы, которые позволяют выявить нарушения сна. Если симптомы обнаружены, то необходимо комплексное обследование, позволяющее установить диагноз заболевания и, если это возможно, его этиологию. Наиболее рациональный план лечения можно разработать в том случае, когда известен диагноз и понятен ведущий механизм нарушения сна.

Лечение расстройств сна зависит от их причины. Во многих случаях наилучший результат дает продуманное сочетание лекарственных и нелекарственных методов лечения. Так как лекарственные средства играют важную роль в лечении целого ряда расстройств сна, хорошее знание препаратов является предпосылкой для оптимальной фармакотерапии. Очень важно знать как сильные, так и слабые стороны препаратов, используемых при расстройствах сна. Знание даже небольших отличий в фармакологических свойствах препаратов может существенно повысить эффективность терапии и улучшить ее переносимость. С одной стороны, диагностика и лечение расстройств сна бывают трудной задачей, но, с другой стороны, для врача это возможность получить профессиональное удовлетворение, оказывая реальную квалифицированную помощь и облегчая страдания многих людей.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Физиология сна

В среднем человек проводит во сне треть своей жизни. Сон (или, по крайней мере, чередование периодов активности и покоя) является неотъемлемым механизмом физиологической адаптации у всех живых существ. Это подтверждает теорию, согласно которой сон выполняет важные функции по поддержанию жизненной активности на оптимальном уровне. Удивительно, но наши представления о столь важном вопросе, как предназначение сна, примитивны и аморфны. Для разработки фундаментальных концепций в этой области необходимы дополнительные исследования. Тем не менее, ниже представлены основные сведения о физиологии сна, в том числе об основных механизмах его регуляции и гипотезах, объясняющих его функции.

Пациенты часто задают вопрос — сколько им необходимо спать. Хотя в ответ чаще всего говорят о 8 часах, некоторым индивидуумам достаточно спать $4\frac{1}{2}$ часа, тогда как другим требуется 10 часов сна. Таким образом, 8 часов — это всего лишь средняя величина, а в целом этот показатель подвержен значительным индивидуальным вариациям. Тем не менее, поскольку люди, у которых продолжительность сна существенно отличается от средней, составляют абсолютное меньшинство, они нуждаются в соответствующем обследовании для выявления возможных расстройств сна.

У различных биологических видов время возникновения, продолжительность и структура сна различны. Человеку свойственно засыпать ночью и просыпаться после восхода солнца (Minors, Waterhouse, 1981). С появлением искусственного освещения и необходимости работать в ночное время режим сна и бодрствования у многих людей существенно отклонился от обычного ритма, для которого характерны отдых ночью и активная деятельность днем.

Лабораторные исследования показывают, что степень бодрствования или сонливости зависит как минимум от двух факторов: 1) продолжительности предшествующего бодрствования и 2) циркадного ритма (Kribbs, Dinges, 1994). Поэтому основной пик сонливости приходится на поздние вечерние часы, что совпадает с обычным временем отхода ко сну. Дополнительный пик сонливости приходится на дневное время, что совпадает с традиционным часом сиесты — послеобеденным отдыхом, принятым во многих странах. Из-за послеобеденной усталости и циркадных физиологических процессов многим людям трудно поддерживать в это время активное бодрствование.

Большинство накопленной на сегодняшний день информации о структуре сна, его стадиях и временных характеристиках получено благодаря специальному методу, регистрирующему биопотенциалы в течение всего сна, — *полисомнографии* — ПСГ (Guilleminault, 1982). Появившись в 1940-х годах, полисомнография широко используется в настоящее время как для научных исследований, так и для диагностики первичных расстройств сна. Для проведения ПСГ пациенты обычно приходят в сомнологическую лабораторию вечером. Стандартная процедура ПСГ предусматривает размещение не менее двух электродов на волосистой части головы (чаще всего на макушке и затылке) — для регистрации электроэнцефалографии). Два электрода предназначены для регистрации движений глаз, а один электрод устанавливают на подбородочную мышцу, чтобы оценить состояние мышечного тонуса при переходе

от сна к бодрствованию и во время различных стадий сна. Дополнительно используют датчики для измерения потока воздуха, дыхательного усилия, насыщения крови кислородом, регистрации ЭКГ и движений конечностей. Для решения тех или иных задач прибегают к различным модификациям ПСГ. Например, используются дополнительные ЭЭГ отведения для диагностики ночных эпилептических припадков. В некоторых случаях поведение больного во время сна записывается на видеопленку, что позволяет зафиксировать его движения и диагностировать такие расстройства, как сомнамбулизм или расстройства поведения во сне с *быстрыми движениями глаз* (БДГ). Кроме того, эта методика может быть дополнительно модифицирована для решения специальных диагностических задач. Например, в некоторых случаях необходимо исследование секреции желудочного сока во время сна, а для диагностики импотенции бывает важно получить информацию о состоянии полового члена во время сна.

Испытуемый отправляется в постель в обычный час (например, в 23 ч). Интервал между выключением света и моментом засыпания обозначается как латентный период сна. Хотя некоторые люди засыпают уже через несколько минут, в большинстве случаев этот период занимает 15–30 мин. Если испытуемому не удастся заснуть более чем за 45 мин, у него возникает беспокойство. Трудности засыпания часто обусловлены хорошо известным феноменом первой лабораторной ночи. Как для больного с инсомнией, так и для здорового добровольца первая ночь в сомнологической лаборатории вызывает стресс, что приводит к значительному удлинению латентного периода засыпания. Аналогичный феномен наблюдается у многих людей, ночующих в незнакомой обстановке, например, в номере гостиницы. Причиной удлинения латентного периода засыпания могут быть разные факторы: стресс, ощущение дискомфорта от непривычной кровати или обстановки, физическая нагрузка или плотный ужин незадолго до сна.

I стадия сна — переходная между бодрствованием и сном. На этой стадии человек ощущает лишь легкую дремоту и может отреагировать на свое имя, даже если его произнесут достаточно тихо. Эта стадия, по-видимому, не способствует отдыху или восстановлению сил и в норме занимает лишь 5–8% от общей продолжительности сна. Увеличение представленности первой стадии характерно для беспокойного прерывистого сна, причиной которого могут быть апноэ во сне, синдром «беспокойных ног» или депрессия.

II стадия обычно занимает от половины до двух третей общего времени сна. В некотором отношении это «сердцевина» сна. Она представляет собой единую, хорошо отграниченную фазу, которая на электроэнцефалограмме характеризуется наличием двух феноменов: сонных веретен и К-комплексов.

Обычно переход от II стадии к стадиям III и IV (стадиям глубокого сна) происходит довольно быстро. Стадии III и IV принято объединять под названиями «медленный (медленноволновой) сон» или «дельта-сон». На ЭЭГ медленный сон характеризуется выраженными высокоамплитудными медленными дельта-волнами. Во время медленного сна мышечный тонус снижается, а вегетативные показатели (пульс, частота дыхания) замедляются. Разбудить человека в эту фазу сна очень трудно, если же это происходит, то он поначалу бывает дезориентированным и спутанным. Медленный сон считается тем периодом, который в наибольшей степени «ответственен» за отдых и восстановление сил во время сна. Обычно первый эпизод медленного сна начинается через 30–40 мин после засыпания, то есть, как правило, глубокой ночью. Медленный сон обычно в большей степени представлен в первой трети общего периода сна.

Последняя стадия сна — сон БДГ, или быстрый сон. Широко известно, что сновидения в основном связаны именно с этой стадией сна. Только 10% сновидений приходятся на другие стадии сна. Стадия сна накладывает свой отпечаток на характер сновидений. Сновидения во

время медленного сна обычно более расплывчаты, не структурированы — как по содержанию, так и по тем чувствам, которые испытывает человек. Тогда как сновидения во сне с БДГ, напротив, оставляют яркие ощущения и имеют четкую фабулу. С нейрофизиологических позиций быстрый сон характеризуется тремя основными чертами: 1) низкоамплитудной высокочастотной активностью, напоминающей картину ЭЭГ в состоянии напряженного бодрствования; 2) быстрыми движениями глаз; 3) глубокой мышечной атонией. Комбинация «активного» мозга (низкоамплитудная высокочастотная ЭЭГ-активность) и «парализованного» тела (мышечная атония) стала толчком для появления еще одного названия этой стадии — «парадоксальный сон». Мышечная атония, развивающаяся во время сна с БДГ, по-видимому, является эволюционным приспособлением, предотвращающим физическое реагирование на сновидения. Обычно первый эпизод сна с БДГ начинается через 70–90 мин после засыпания. Интервал между началом сна и наступлением первого эпизода сна с БДГ принято называть латентным периодом сна с БДГ. В норме сон с БДГ занимает около 25% общего времени сна.

Первый цикл сна включает последовательное прохождение через все описанные стадии. Второй и последующие циклы в оставшуюся часть ночи начинаются со II стадии, вслед за которой следуют медленный сон и сон с БДГ. Как уже упоминалось, эпизоды медленного сна более продолжительны в первой трети ночи, тогда как сон с БДГ в большей степени представлен в последней трети ночи.

При оценке результатов исследования лабораторной записи сна анализируются несколько показателей: латентный период засыпания, общая продолжительность сна, эффективность сна (отношение времени, в течение которого человек спал, к общему времени регистрации), степень фрагментации сна (число полных или неполных пробуждений, время, в течение которого человек бодрствовал после начала сна), архитектура сна (представленность и продолжительность основных стадий сна). Дополнительно анализируются и другие физиологические показатели, например, связанные с дыханием (апноэ, гипопноэ), насыщением крови кислородом, периодическими движениями конечностей, сердечным ритмом. Это дает возможность выявить влияние определенных физиологических процессов на сон. Примером могут служить эпизоды апноэ, которые приводят к фрагментации сна.

Эпидемиология расстройств сна

Распространенность расстройств сна и жалоб на плохой сон была предметом нескольких исследований. Опросы, проведенные в США, европейских странах и Австралии, показали, что от 30 до 40% взрослого населения сообщают о нарушении сна или, по крайней мере, о некоторой степени неудовлетворенности сном, которые отмечались в течение предшествовавшего года. Например, исследование 3000 взрослых лиц в США, проведенное в 1985 году, выявило инсомнию в 35% случаев, причем у 17% обследованных инсомния носила выраженный или стойкий характер (Mellinger et al., 1985). Отмечено, что 85% лиц, страдающих выраженной, стойкой инсомнией, не получали какого-либо лечения.

Национальный фонд исследований сна США и институт Гэллапа в 1991 и 1995 годах провели опрос соответственно 1000 и 1027 лиц с целью установить частоту и характер нарушений сна (Sleep in America, 1991, 1995). Результаты этих опросов были, в целом, сопоставимы и содержали целый ряд важных и интересных наблюдений. Как и предшествующие исследования, опросы показали, что от одной трети до половины взрослого населения отмечают по крайней мере эпизодически проблемы со сном. Причем 9–12% опрошенных страдали от инсомнии систематически или часто. Опрос 1995 года показал также, что взрослые с выраженными нарушениями

сна ниже оценивают общее состояние своего здоровья. Безусловно, эта взаимосвязь может объясняться различным образом: 1) плохое качество сна может действительно оказывать неблагоприятное влияние на физическое здоровье; 2) лица с хроническим нарушением сна склонны более негативно оценивать здоровье; 3) плохое физическое здоровье оказывает неблагоприятное влияние на качество сна. Дневная сонливость отмечена у 40% взрослых, причем 12% опрошенных заявили, что могут задремать в период дневной активности. Любопытно, что только 30% взрослых, страдающих нарушениями сна, обсуждали эту проблему с врачами или другими работниками здравоохранения. Более того, лица, страдающие нарушениями сна, редко записываются на прием к врачу по этому поводу. В отдельном исследовании отмечено, что только половина врачей общей практики подробно опрашивают больного о состоянии сна, даже после того, как он пожаловался на плохой сон. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, с одной стороны, о широкой распространенности расстройств сна, а с другой стороны, о том, что они плохо распознаются и лечатся.

Хотя наиболее частым расстройством сна является инсомния, при оценке распространенности нарушений сна следует иметь в виду и некоторые другие состояния. Хотя инсомния широко представлена, необходимо отграничить ее от других расстройств сна, например, обструктивные апноэ во сне. Обструктивные апноэ во сне, описанные в начале 70-х годов, — довольно широко распространенное среди взрослого населения расстройство, сопряженное с высоким риском целого ряда заболеваний и повышенной смертностью (Pack, 1994; Strollo, Rogers, 1996). В одном из эпидемиологических исследований (Wisconsin Sleep Cohort Study) отмечено, что обструктивные апноэ во сне выявляются (в соответствии с весьма жесткими критериями) у 2–4% взрослого населения (Young et al., 1993).

Хотя распространенность нарколепсии относительно невелика (в США проживают 125–250 тысяч больных), она представляет собой весьма серьезную проблему здравоохранения в силу хронического течения и неблагоприятного влияния на жизнедеятельность больных.

Периодические движения конечностей во сне (ПДКС) — другое важное расстройство. Хотя его точную распространенность трудно оценить, известно, что она увеличивается с возрастом. Согласно опросу Гэллапа 1995 года, 18% взрослых сообщают о выраженных движениях или подергиваниях ног во время сна.

Еще одна группа расстройств сна связана с нарушением цикла сна и бодрствования (расстройства циркадного ритма). Например, плохое качество сна и дневная сонливость выявляются у 26% мужчин и 18% женщин, занятых на сменной работе. Смена часовых поясов также является нередкой причиной плохого сна и дневной сонливости. Учитывая, что современное производство становится все более сложным, в будущем можно прогнозировать рост распространенности подобного рода профессиональных расстройств сна.

Последствия расстройств сна

Влияние расстройств сна на общее состояние здоровья, качество жизни и различные экономические показатели оценивалось в нескольких исследованиях. Зная, сколь

высока физиологическая значимость сна, можно предполагать, что его нарушения существенно скажутся на состоянии здоровья. Тем не менее, оценить последствия расстройств сна трудно, хотя и имеется целый ряд доказательств того, что плохое качество сна чревато серьезными осложнениями. Уже упоминалось, что в опросе Гэллапа 1995 года лица с хроническими расстройствами сна в целом оценивали свое физическое состояние ниже, чем лица без нарушений или с легкими нарушениями сна. В других исследованиях отмечено, что инсомния неблагоприятно влияла на целый ряд аспектов качества жизни: например, чувство удовлетворенности жизнью, взаимоотношения с другими людьми, профессиональную деятельность. В исследованиях, посвященных изучению влияния нарушений сна на производственную деятельность, выявлена связь между сонливостью и частыми прогулами, снижением работоспособности и качества работы, увеличением количества несчастных случаев (Dinges, 1995). Особое значение для здравоохранения имеют несчастные случаи на транспорте. Лица, страдающие инсомнией, в 2–3 раза чаще попадают в дорожно-транспортные происшествия. По данным опроса Гэллапа 1995 года, 31% взрослых лиц сообщили, что испытывали сонливость в момент вождения автомобиля. Более того, примерно 4% опрошенных сообщили, что попали в дорожно-транспортное происшествие из-за того, что заснули за рулем.

В ряде исследований была предпринята попытка связать инсомнию с различными заболеваниями (Briones, 1996). Оказалось, что инсомния сопряжена с повышенным риском заболеваний сердца, артериальной гипертензии, инсульта и сахарного диабета. Доказано, что у больных с обструктивным апноэ во сне повышен риск артериальной гипертензии и инсульта. Сообщалось о более высокой смертности у лиц, страдающих инсомнией. Тем не менее, остается неясным, имеют ли эти связи причинно-следственный характер. В связи этим необходимы дополнительные исследования влияния нарушенного сна на состояние здоровья.

Некоторые исследователи пытались оценить экономический ущерб от расстройств сна и бодрствования. Хотя подобные подсчеты имеют ориентировочный характер, они позволяют оценить масштаб ущерба. В одном из таких исследований подсчитано, что общий экономический ущерб составляет примерно 100 миллиардов долларов (Stoller, 1994). В другом исследовании возможный ущерб от несчастных случаев, связанных с нарушениями сна, оценен в 50 миллиардов долларов (Leger, 1994).

ДИАГНОСТИКА

Подход к диагностике и лечению расстройств сна, представленный в данной главе, ориентирован на врачей, ведущих амбулаторный прием пациентов. Современная ситуация такова, что врач общей практики, к которому за дверью сидит большая очередь, может затратить на прием больного лишь очень ограниченное время. Тем не менее мы настоятельно рекомендуем обязательно задать пациенту несколько вопросов, касающихся качества сна, наличия дневной сонливости и состояния работоспособности. Если пациент, отвечая на эти вопросы, сообщит о том или ином нарушении, его следует подвергнуть всестороннему и глубокому обследованию.

Начальное обследование

Уже было отмечено, что далеко не все пациенты, страдающие нарушением сна, упоминают о нем во время визита к врачу. Еще реже пациенты специально обращаются к врачу по этому поводу. Тем не менее нарушения сна весьма распространены и оказывают неблагоприятное влияние на самочувствие, работоспособность, качество жизни, общее состояние здоровья и эмоциональное благополучие. С учетом этих обстоятельств краткая, но емкая («скрининговая») оценка состояния сна и бодрствования должна стать непременной частью обычного амбулаторного обследования больного (Czeisler, Richardson, 1991).

Первоначальная оценка качества сна должна включать несколько аспектов, связанных с частыми расстройствами сна. Наиболее распространенным расстройством сна является инсомния, однако это не нозологический и даже не синдромальный диагноз, а скорее констатация того, что качество сна неудовлетворительно. Инсомния может проявляться одним или несколькими из следующих симптомов:

- 1) нарушения засыпания;
- 2) частые пробуждения в течение ночи (нарушения поддержания сна);
- 3) преждевременное утреннее пробуждение;
- 4) отсутствие ощущения отдыха или свежести после пробуждения (неудовлетворенность качеством сна).

Оценивая состояние сна, рекомендуется начинать с открытых вопросов об общей удовлетворенности пациента сном, а затем можно дополнительно задать несколько уточняющих вопросов, касающихся отдельных симптомов (табл. 7.1).

Вторым важнейшим проявлением расстройств сна является повышенная дневная сонливость. Она может быть ведущим симптомом целого ряда первичных расстройств сна, в том числе обструктивных апноэ во сне, ПДКС, нарколепсии. В тяжелых случаях во время осмотра врача больные бывают столь сонливы, что с трудом поддерживают беседу. Чаще, однако, наблюдаются более легкие случаи дневной сонливости, когда больные сообщают лишь о повышенной утомляемости и об упадке сил. Как и в случае инсомнии, для того чтобы выявить дневную сонливость, больному нужно задать несколько специфических уточняющих вопросов (табл. 7.2).

Нарушения сна могут также проявляться соматическими или поведенческими изменениями. Например, выраженный храп, нерегулярное дыхание, ощущение удушья во время сна характерны

Таблица 7.1. Вопросы для выявления инсомнии

Как вы спите в последнее время?
Трудно ли вам заснуть?
Как часто вы просыпаетесь в течение ночи?
Не просыпаетесь ли вы по утрам слишком рано?
Чувствуете ли вы себя после сна отдохнувшим и посвежевшим?

Таблица 7.2. Вопросы для выявления повышенной дневной сонливости

Ощущаете ли вы повышенную сонливость в течение дня?
Часто ли вы засыпаете днем?
Бывает ли, что вы засыпаете при чтении или перед телевизором?
Засыпаете ли вы во время другой деятельности?
Бывает ли, что вас клонит ко сну при управлении автомобилем?

для обструктивных апноэ во сне, частые повторяющиеся подергивания или толчки ногами — признак ПДКС. Сбор информации о поведении больного во время сна помогает выявлять парасомнии, такие как сомнамбулизм или ночные страхи.

Отдельную категорию расстройств сна составляют нарушения цикла сна и бодрствования. У части больных в силу эндогенных факторов происходит временное смещение цикла сна и бодрствования по отношению к обычному ритму. Например, лица с синдромом преждевременной фазы сна засыпают рано вечером, но и просыпаются рано утром. В то же время при синдроме отставленной фазы сна человек засыпает лишь поздно ночью и просыпается днем. В обоих случаях структура и качество самого сна не страдают. Другие варианты расстройств цикла сна и бодрствования (то есть циркадного ритма) связаны с профессиональными или поведенческими факторами. Частыми примерами подобных нарушений являются расстройства сна, связанные со сменой часовых поясов (например, при длительных перелетах) или сменной работой.

Таким образом, проводя первоначальное обследование, врач должен задать несколько специфических вопросов, касающихся качества сна и проявлений нарушений сна. Важно также поинтересоваться, чувствует ли человек себя бодрым или сонливым в дневное время. Затем следует выяснить, не отмечаются ли во время сна те или иные соматические или поведенческие изменения (например, храп, выраженные движения ногами или возбуждение). Наконец, следует задать один или два вопроса о том, когда человек обычно засыпает и пробуждается, — с тем, чтобы исключить расстройства, связанные с нарушением циркадного ритма. Таким образом, этот первоначальный опрос включает ограниченное количество прямо поставленных вопросов и может быть выполнен довольно быстро. При выявлении тех или иных симптомов необходимо комплексное обследование для диагностики возможного расстройства сна.

Углубленное обследование

При выявлении одного или нескольких симптомов, указывающих на нарушение сна, необходимо более глубокое комплексное обследование с тем, чтобы установить диагноз, по возможности выявить этиологические факторы и адекватно спланировать лечение (Gillin, Byerley, 1990). Этот подход аналогичен обычным действиям врача, который имеет дело с тем или иным соматическим симптомом (например, лихорадкой или болью в груди), который может быть вызван самыми различными заболеваниями и при каждом из них требует особого лечения. В случае расстройств важно помнить, что инсомния — симптом, а не диагноз. В клинической практике выработался неправильный стереотип: выявление инсомнии влечет за собой назначение снотворного — вместо того, чтобы стимулировать тщательный поиск ее причины. Ниже более детально изложен рекомендованный подход к расстройствам сна именно на примере инсомнии.

Анализируя жалобы пациента на нарушения сна, необходимо получить дополнительную анамнестическую информацию, чтобы выстроить их в определенную систему. Необходимо детализировать характер основных жалоб, расспросить о других группах симптомов, возможных при нарушениях сна, об образе жизни боль-

ного и внешних факторах, которые могут способствовать расстройству сна. Важную дополнительную информацию может предоставить супруг (супруга) или партнер больного — только у него можно выяснить, храпит ли больной, совершает ли он во сне движения ногами, ровно ли он дышит.

Инсомния может возникать на фоне или вследствие целого ряда заболеваний, что вынуждает задать дополнительную серию вопросов. Большое значение имеет информация о стойкости расстройств сна, которая необходима для установления диагноза и выбора адекватной терапии. Инсомнию принято классифицировать следующим образом: 1) преходящая, длящаяся несколько дней; 2) кратковременная — до 3 недель и 3) хроническая — сохраняющаяся свыше 3 недель.

Многие факторы могут провоцировать нарушения сна. Общеизвестно, что стресс — один из наиболее важных внешних факторов, оказывающих неблагоприятное влияние на качество сна. Согласно опросу Гэллапа 1995 года, 46% респондентов заявили, что нарушения сна у них были связаны со стрессом или беспокойством. Примерно четверть опрошенных из числа страдающих расстройствами сна полагают, что добиться карьерных успехов нельзя, если не жертвовать сном. В связи с этим необходимо выявить вновь возникшие или длительно существующие стрессогенные факторы, способные отрицательно повлиять на сон. Обсуждение с больным этих факторов, анализ их важности поможет ему осознать причины нарушения сна и предпринять усилия по изменению обстоятельств своей жизни. В некоторых случаях больного следует направить к психологу или психотерапевту, чтобы помочь ему более эффективно справиться со стрессом.

Значительное влияние на сон зачастую оказывают домашняя обстановка, режим дня, привычки. Для обозначения широкого круга этих аспектов используется термин «гигиена сна». Обсуждая проблемы гигиены сна, полезно выяснить привычки больного, то, как он обычно ложится в постель или встает. Нередкой причиной расстройства сна является несоблюдение определенного суточного распорядка. Важное значение имеет и обстановка в спальне. Сон может быть нарушен из-за того, что в комнате бывает слишком шумно, слишком холодно или жарко, слишком светло. На качество сна могут повлиять поздний плотный ужин, употребление на ночь острой пищи, физические упражнения перед сном. В связи с этим полезно попросить пациента вести дневник в течение нескольких недель, делая записи о времени и качестве ночного сна, дневной дремоте, уровне бодрствования в течение дня, привычках или действиях, имеющих отношение ко сну. Анализ дневниковых записей часто выявляет факторы, способствующие нарушению сна.

Сон может нарушать целый ряд веществ и лекарственных препаратов. Хотя известно о неблагоприятном влиянии на сон кофеина, многие не следят за количеством выпитого кофе или пьют его слишком поздно. Кроме того, часто не учитывают, что чай, кола, шоколад содержат весьма значительное количество кофеина. Нередко расстройства сна связаны и с употреблением алкоголя. Хотя алкоголь вызывает седативный эффект и может уменьшать латентный период засыпания, на фоне его действия сон становится фрагментированным и беспокойным. Многие больные с инсомнией, особенно связанной с тревогой или депрессией, самостоятельно начинают употреблять алкоголь в качестве снотворного. Однако в долгосрочном плане этот метод неэффективен из-за способности алкоголя вызывать фрагментацию сна. Кроме того, если человек привык засыпать с алкоголем, попытки прекратить его прием спровоцируют рикошетную инсомнию, что в перспективе может привести к алкогольной зависимости.

Ряд препаратов, назначаемых по поводу соматических, неврологических или психических расстройств, оказывает существенное влияние на сон. Некоторые препараты (например, антидепрессант амитриптилин, различные антигистаминные средства) вызывают выраженный седативный эффект и могут быть причиной дневной сонливости.

Расстройства сна при соматических и неврологических заболеваниях

Нарушения сна могут быть вызваны целым рядом соматических и неврологических заболеваний (Winokur, 1997). Поэтому при обследовании больного с жалобами на нарушения сна следует обращать внимание на возможные признаки дисфункции щитовидной железы (гипотиреоз или тиреотоксикоз), заболеваний легких (бронхиальная астма, хронические обструктивные заболевания), желудочно-кишечные расстройства (например, эзофагальный рефлюкс), неврологических заболеваний (например, болезни Паркинсона), которые способны нарушать сон. Любое состояние, сопровождающееся выраженным болевым синдромом, может привести к расстройству сна. Примером может служить фибромиалгия. При этом заболевании, характеризующемся мышечными болями и наличием множественных специфических болезненных точек, часто наблюдается инсомния, а при полисомнографии во время медленного сна выявляются включения альфа-ритма (так называемый «альфа-дельта сон»).

Заболевания, которые стали причиной нарушений сна, могут быть выявлены при физикальном осмотре и лабораторном исследовании. По возможности следует всегда пытаться найти и лечить первопричину нарушения сна, а не инсомнию саму по себе.

Психические расстройства и нарушения сна

Многие психические заболевания связаны с нарушениями сна, особенно инсомнией (Halaris, 1987). Поэтому обследование больного с нарушением сна должно обязательно включать оценку психического статуса. Нарушения сна нередки у больных шизофренией, болезнью Альцгеймера, но особенно важное значение имеет выявление тревожных и аффективных расстройств, поскольку эти больные в первую очередь обращаются к врачам общей практики и зачастую именно с жалобами на нарушения сна. Примерно 70% больных депрессией высказывают жалобы на инсомнию, причем особенно характерны жалобы на прерывистый беспокойный сон или преждевременные утренние пробуждения (Winokur, Reynolds, 1994). В одном из исследований у 90% госпитализированных больных с депрессией обнаружены расстройства сна, подтвержденные ЭЭГ. Многочисленные полисомнографические исследования выявили у больных депрессией характерные изменения архитектуры сна: фрагментацию сна, изменения сна с БДГ (например, укорочение латентного периода сна с БДГ), редукцию медленного сна.

В то же время значительная часть больных с депрессией (примерно 20%) страдает не типичной инсомнией, а, напротив, дневной сонливостью, которая может проявляться периодической спячкой или быстрой утомляемостью. Подобные случаи иногда называют атипичной депрессией. Гиперсомния нередко наблюдается также у больных в депрессивной фазе биполярного расстройства, а также при сезонном аффективном расстройстве.

Взаимоотношения между депрессией и нарушениями сна довольно сложны. Иногда бывает трудно решить, является ли расстройство сна симптомом депрессии или фактором, провоцирующим развитие депрессивного эпизода. Некоторые

больные с депрессией утверждают, что их «депрессия проходит», если им удастся поспать нормально несколько ночей. Однако на сегодняшний день практически отсутствуют систематические исследования, которые бы определили, в какой мере, проводя лечение непосредственно инсомнии, можно повлиять на проявления депрессии. Вместе с тем следует заметить, что во многих случаях врачи не распознают депрессию и не назначают адекватной терапии, поскольку акцентируют внимание исключительно на симптомах инсомнии и других соматических жалобах. Общеизвестно, что назначение больным с депрессией только снотворных средств нельзя признать адекватной терапией. Эта ситуация особенно опасна в связи с серьезной угрозой самоубийства.

Факторы, способствующие хронизации инсомнии

При обследовании больного с инсомнией следует попытаться выявить не только факторы, спровоцировавшие инсомнию, но и факторы, способствующие ее хронизации. В частности, у многих больных с остро развившейся тяжелой инсомнией возникают выраженные тревожные сомнения относительно того, удастся ему заснуть или нет. Нередко больных охватывает беспокойство, как только он переступает порог спальни. Постоянная озабоченность в связи с перспективой очередной бессонной ночи подкрепляется обеспокоенностью по поводу возможного снижения трудоспособности или серьезных проблем со здоровьем, которые могут появиться из-за нарушения сна. Ситуацию нередко осложняют неадекватные действия самих больных, с помощью которых они пытаются нормализовать сон (например, они могут дремать в течение дня и употреблять алкоголь на ночь). Этот вариант расстройства сна обозначается как психофизиологическая инсомния. Если диагностирована психофизиологическая инсомния, то помимо устранения первичных факторов, спровоцировавших нарушение сна, необходима коррекция и вторичных психологических проблем, поддерживающих его.

Обследование больного с повышенной дневной сонливостью

Повышенная дневная сонливость — состояние, которое тесно связано с расстройствами сна и часто встречается в общей практике. Как и инсомния, дневная сонливость — повод для комплексного углубленного обследования больного. При выявлении симптомов повышенной дневной сонливости (табл. 7.2) ее причину приходится искать в довольно широком ряду заболеваний (табл. 7.3).

Прежде всего необходима тщательная оценка симптомов и их тяжести. Необходимо выяснить обстоятельства проявления симптомов, факторы, способствующие их усилению или ослаблению, состояние ночного сна. Опрос по системам и органам, физикальный осмотр, комплексное лабораторное исследование позволят исключить соматическое или неврологическое заболевание, которое может быть причиной повышенной дневной сонливости. Очень важно уточнить, какие лекарственные препараты принимает больной, поскольку они также нередко вызывают сонливость.

Таблица 7.3. Состояния, вызывающие повышенную дневную сонливость

Недосыпание (в силу различных причин)
Некоторые соматические заболевания (например, гипотиреоз)
Побочное действие лекарственных средств (антигистаминных препаратов, антидепрессантов, -адреноблокаторов)
Депрессивные расстройства (особенно биполярное аффективное расстройство и атипичная депрессия)
Идиопатическая гиперсомния
Периодические движения конечностей во сне
Обструктивные апноэ во сне
Нарколепсия

К первичным расстройствам сна, обычно вызывающим дневную сонливость, относятся нарколепсия и обструктивные апноэ во сне. В связи с этим больному необходимо задать ряд вопросов, касающихся этих состояний. Нарколепсия, помимо повышенной дневной сонливости, характеризуется катаплексией (преходящей мышечной слабостью, обычно провоцирующейся интенсивной эмоциональной реакцией), сонным параличом (преходящим состоянием обездвиженности после пробуждения, которое, вероятно, связано с кратковременным продлением мышечной атонии, свойственной сну с БДГ), гипнагогическими галлюцинациями в момент засыпания и пробуждения.

Обструктивные апноэ во сне часто отмечаются у лиц с избыточным весом, короткой массивной шеей или другими особенностями, способствующими обструкции верхних дыхательных путей. Обычно для этих больных характерны выраженный храп, фрагментированный, беспокойный, неосвежающий сон, головная боль и состояние спутанности по утрам, чувство удушья по ночам. Для подтверждения диагноза нарколепсии и обструктивных апноэ во сне необходима ПСГ.

Использование полисомнографии в диагностике расстройств сна

Для подтверждения диагноза первичных расстройств сна (в том числе обструктивных апноэ во сне, нарколепсии, ПДКС, расстройства поведения во сне с БДГ), а иногда и для выяснения причины инсомнии требуется лабораторное исследование ночного сна. В силу технической сложности и высокой стоимости полисомнографическое исследование должно проводиться строго по показаниям. В связи с этим врачи должны иметь четкое представление, в каких случаях пациента следует направлять в сомнологическую лабораторию.

Обструктивные апноэ во сне — наиболее частое показание для ПСГ. Поскольку это состояние вызывает частые осложнения и сопровождается повышенной смертностью, его точная диагностика исключительно важна. Хотя обструктивные апноэ во сне можно заподозрить на основании клинических данных, подтвердить диагноз можно только с помощью ПСГ. Методика диагностики обструктивных апноэ во сне обычно требует исследования в течение двух ночей. Во время первой ночи подтверждается наличие апноэ, во время второй — оценивается эффективность метода, основанного на создании *постоянного положительного давления воздуха (ППДВ)* в верхних дыхательных путях. При сокращенном варианте исследования, проводимом за одну ночь, в течение ее первой половины подтверждают наличие апноэ, во второй половине подбирают наиболее эффективные параметры ППДВ. При ПСГ подсчитывается количество эпизодов апноэ или гипопноэ в течение ночи. Каждый такой эпизод обычно сопровождается пробуждением, что приводит к фрагментации сна. Кроме того, обычно выявляется снижение уровня оксигемоглобина. Существуют некоторые разногласия относительно пороговой частоты

эпизодов апноэ и гипопноэ, которая позволяет диагностировать это заболевание. Согласно наиболее распространенному мнению, диагноз может быть поставлен, если число эпизодов апноэ и гипопноэ — не менее 15 в час (Gulleminault, 1982; Pack, 1994). У многих больных частота этих эпизодов существенно выше и иногда превышает 100 в час. Фрагментация ночного сна является непосредственной причиной того, что у больных, как правило, возникает выраженная дневная сонливость. Прекращение тока воздуха обычно сопровождается интенсивным дыхательным движением, о чем можно судить по активности мышц грудной клетки, диафрагмы, живота. В отсутствие такой активности диагностируют центральные апноэ во сне.

Нарколепсия — еще одно первичное расстройство сна, диагностика которого требует ПСГ. Основные клинические проявления нарколепсии — повышенная дневная сонливость, катаплексия, сонный паралич и гипнагогические галлюцинации — позволяют заподозрить это заболевание. Лабораторное исследование, необходимое для подтверждения диагноза, включает не только регистрацию ночного сна, но и проведение дневного исследования — теста *множественных латентных периодов сна (МЛПС)*. Тест МЛПС особенно широко используется для объективной количественной оценки дневной сонливости. Исследование ночного сна при нарколепсии позволяет выявить изменения качества и архитектуры сна. У многих больных обнаруживаются фрагментация ночного сна и преждевременное наступление сна с БДГ. Тест МЛПС проводят на следующий день после исследования ночного сна. Пациенту предлагают лечь и попытаться заснуть через каждые 2 ч (например, в 9, 11, 13 и 15 ч). Через 20 мин после каждого засыпания его будят и заставляют бодрствовать до следующей попытки засыпания. Оценивают среднее время засыпания (за 4 попытки) и тип наступившего сна. Если средний латентный период сна оказывается меньше 5 мин, можно констатировать патологическую сонливость. Хотя снижение латентного периода сна типично для больных с нарколепсией, оно не патогномонично и может наблюдаться при других состояниях — обструктивных апноэ во сне, идиопатической гиперсомнии, нарушении или депривации ночного сна. Более специфично для нарколепсии укорочение латентного периода сна с БДГ — это также можно выявить при тесте МЛПС. Согласно установленным критериям, диагноз нарколепсии может быть установлен в том случае, если по крайней мере в 2 из 4 попыток засыпания будет зарегистрирован сон с БДГ.

ПСГ имеет важное значение и в диагностике других расстройств сна. Периодические движения конечностями во сне характеризуются стереотипными движениями, повторяющимися каждые 20–40 с. Эти движения также приводят к фрагментации сна, что выражается в жалобах на беспокойный, не освежающий сон и дневную сонливость.

Расстройство поведения во сне с БДГ характеризуется действиями, иногда буйными или агрессивными, которые, по-видимому, отражают реакцию больного на сновидения и соответствуют их содержанию. С помощью ПСГ установлено, что эти действия наблюдаются во время сна с БДГ и связаны с отсутствием мышечной атонии, обычно наблюдающейся на этой стадии. Если анамнестические данные позволяют заподозрить расстройство поведения во сне с БДГ, то констатации отсутствия мышечной атонии во время сна с БДГ достаточно для подтверждения этого диагноза, даже если каких-либо действий в этой фазе во время регистрации ночного сна зафиксировать не удалось. Поскольку расстройство поведения во сне с БДГ может быть связано с поражением среднего мозга или других отделов мозгового ствола, в том случае, если ПСГ подтверждает наличие этого расстройства мозга, необходимы дополнительные исследования, в том числе нейровизуализация головного мозга.

Эпилептические припадки часто связаны со сном и иногда возникают исключительно во время сна. Диагностировать ночные эпилептические припадки нередко удается только с помощью ПСГ; но для того, чтобы зарегистрировать эпилептическую активность на ЭЭГ, необходимы дополнительные отведения.

При инсомнии ПСГ обычно не проводят, поскольку из-за неспецифичности данных она не позволяет в большинстве случаев выявить причину расстройства сна, и ее полезность в этом случае явно не оправдывает затрат. Тем не менее у некоторых больных с тяжелой хронической

инсомнией, резистентной к обычному лечению, происхождение которой остается неясным, ПСГ все же показана. В этих случаях она может помочь выявить первичное расстройство сна, которое не удалось диагностировать по клиническим данным. Установление правильного диагноза открывает путь для более эффективной терапии. Алгоритм диагностики инсомнии показан на рисунке 7.1.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Лечение инсомнии

Инсомния — это симптом нарушенного сна, который может быть проявлением различных заболеваний. Поэтому первым шагом на пути к лечению инсомнии должны быть настойчивые поиски причины расстройства сна. Только при установлении причины инсомнии можно разработать эффективную стратегию ее терапии. Поскольку причины бывают разными, то и лечение может существенно варьировать. В некоторых случаях больным прежде всего необходимо помочь справиться со стрессом — для этого могут потребоваться консультация психотерапевта или психолога. В тех случаях, когда нарушению сна способствуют вредные привычки или неправильные действия больных, их важно убедить следовать правилам гигиены сна. Если нарушения сна связаны с соматическим или неврологическим заболеванием, злоупотреблением психоактивными веществами, применением лекарственных средств, то коррекция этих состояний — наиболее эффективный путь к нормализации сна.

Инсомния нередко развивается на фоне психических расстройств, прежде всего депрессии. Если у больного диагностирована большая депрессия, то его всегда тщательно обследуют на предмет инсомнии. Например, в Шкале Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale), часто используемой для оценки тяжести депрессии, 3 пункта из 21 посвящены нарушениям сна. Они оценивают затруднения при засыпании, пробуждения среди ночи, преждевременные утренние пробуждения. С другой стороны, у больного с инсомнией необходимо всегда исключать депрессию. Распространено мнение, что при уменьшении депрессии сон также улучшается. Хотя эта закономерность подтверждается клиническим опытом, крайне мало специальных исследований, которые бы оценивали изменения сна на фоне уменьшения депрессии. Недавнее исследование, в котором больных депрессией лечили методом интерперсональной психотерапии (без применения медикаментозных средств), показало, уменьшение выраженности депрессии сопровождалось ухудшением некоторых показателей сна — например, степени его фрагментации и дельта-активности в медленном сне (Buysse et al., 1992). Кроме того, выяснилось: низкая дельта-активность в медленном сне у больных, достигших ремиссии, была сопряжена с более высоким риском рецидива. Эти данные показывают, что при оценке состояния больных следует учитывать взаимоотношения между физиологией сна и депрессией.

В последние годы появилось довольно большое количество новых антидепрессантов. Хотя их эффективность сопоставима, они существенно отличаются по целому ряду фармакологических свойств (Stahl, 1996). Механизм их действия связан с влиянием на различные нейромедиаторные системы ЦНС, прежде всего норадренергическую, серотонинергическую и дофаминергическую. Большинство антидепрессантов

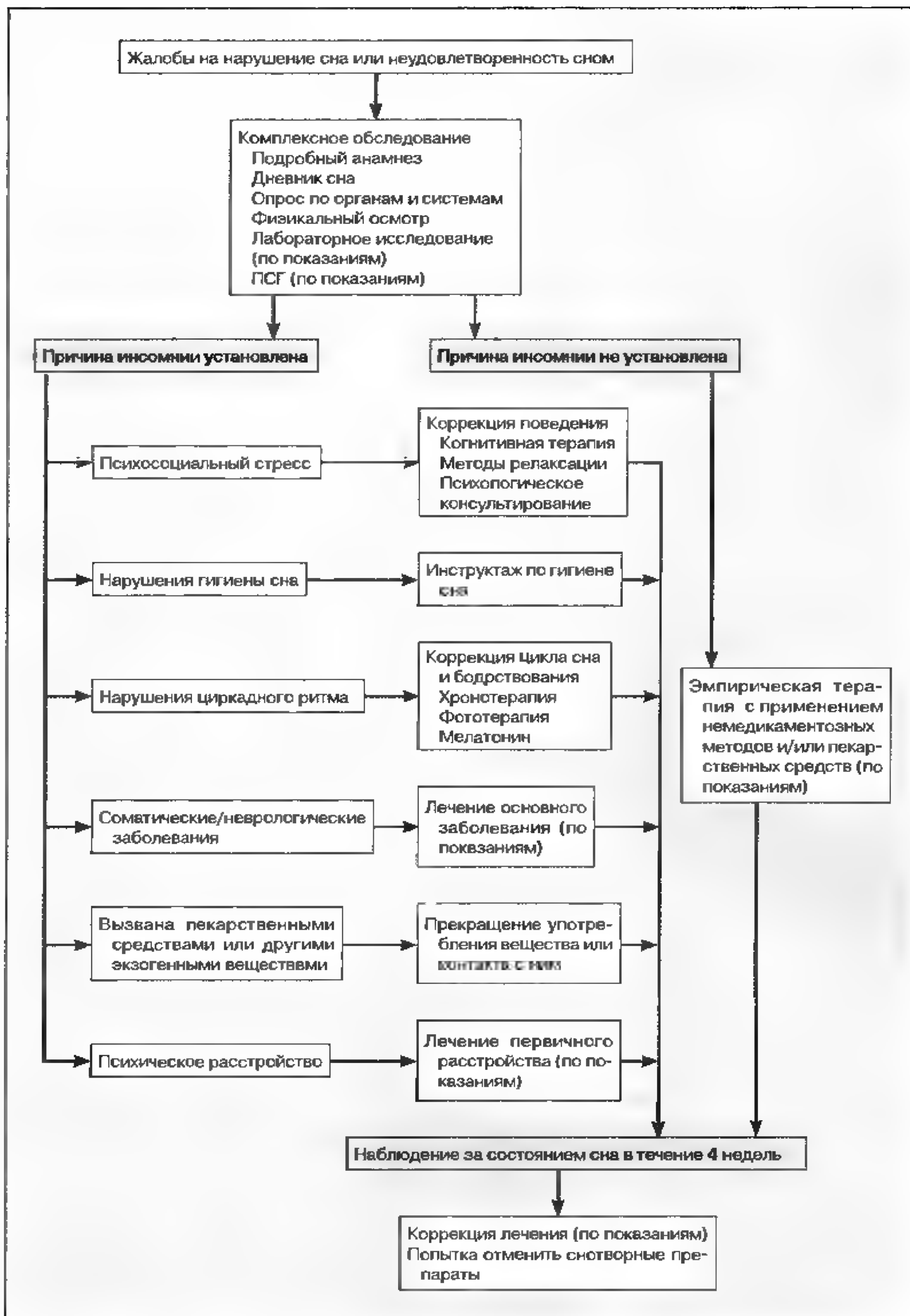


Рис. 7.1. Алгоритм ведения больного с инсомнией

изменяет активность одной или нескольких из этих систем, блокируя обратный захват медиатора пресинаптическими окончаниями.

Одно из свойств, по которому антидепрессанты существенно отличаются друг от друга, — это селективность. Некоторые антидепрессанты (например, трициклические) имеют широкий фармакологический профиль, блокируя различные типы рецепторов в мозге — гистаминовые (H_1), мускариновые холинергические рецепторы, α -адренорецепторы (Richelson, 1996). Побочные эффекты трициклических антидепрессантов зачастую объясняются неселективным влиянием на многие типы рецепторов. Например, такие препараты, как амитриптилин и доксепин, оказывают выраженный седативный эффект, который, по крайней мере частично, объясняется их способностью блокировать гистаминовые H_1 -рецепторы. Трициклические антидепрессанты с седативным действием часто рекомендуют назначать больным, страдающим депрессией и инсомнией. В некоторых исследованиях было показано, что эти препараты укорачивают латентный период сна и уменьшают степень его фрагментированности.

Другие антидепрессанты обладают более селективным действием, преимущественно воздействуя только на одну нейромедиаторную систему. Примером могут служить селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), такие как флуоксетин. Инсомния — один из наиболее частых побочных эффектов СИОЗС, возникающий в 20–25% случаев. В нескольких исследованиях, включавших применение ПСГ, было показано неблагоприятное влияние СИОЗС на сон: на фоне их приема отмечено снижение эффективности сна, увеличение количества полных или частичных пробуждений. Предполагают, что влияние СИОЗС на сон опосредовано усилением стимуляции серотониновых 5-HT_2 -рецепторов. В пользу этой точки зрения свидетельствует тот факт, что два антидепрессанта — нефазодон и мirtазапин, — которые улучшают сон, по данным предклинических исследований, эффективно блокируют 5-HT_2 -рецепторы. О влиянии на сон мirtазапина известно сравнительно мало. Однако влияние на сон нефазодона изучено достаточно подробно — как у здоровых, так и у больных с депрессией. В одном из исследований у пациентов с депрессией и нарушением сна проводилось сравнительное изучение воздействия нефазодона и флуоксетина (Armitage et al., 1997). Влияние препаратов на сон оценивалось с помощью ПСГ. Оба препарата привели к существенному и сопоставимому уменьшению депрессивной симптоматики, однако их влияние на сон было различным. У больных, принимавших флуоксетин, отмечены более низкая эффективность сна и более высокое число пробуждений, чем у больных, принимавших нефазодон.

Эти результаты демонстрируют, что разные антидепрессанты по-разному влияют на физиологию сна, несмотря на то, что оказывают примерно равный антидепрессивный эффект. Выбирая препарат для лечения больного с депрессией и инсомнией, следует учитывать его влияние на архитектуру сна. Многие клиницисты предпочитают комбинировать антидепрессант с активирующим действием (например, флуоксетин) со снотворным средством у больных, страдающих депрессией и инсомнией. Хотя подобная практика широко распространена и поддерживается многими специалистами, ее эффективность и безопасность не изучалась в контролируемых исследованиях с применением объективных методов оценки, таких как ПСГ. На практике нередко применяется и комбинация тразодона, антидепрессанта с выраженным седативным действием (как правило, в очень низких дозах) с активирующим

препаратом, например, флуоксетином. Несмотря на популярность такой комбинации и веру многих врачей в ее действенность, нет данных, которые бы доказывали эффективность подобной стратегии.

Фармакологическое лечение инсомнии

Для многих пациентов с инсомнией медикаментозные средства — важнейший, если не облигатный компонент лечения (Kupfer, Reynolds, 1997). На протяжении последних десятилетий для лечения инсомнии применялся целый ряд препаратов. В прошлом в лечении инсомнии особенно широко применялись барбитураты (например, секобарбитал) или барбитуратоподобные снотворные, такие как хлорал гидрат. В настоящее время они применяются редко из-за частых побочных эффектов, высокого риска лекарственной зависимости и синдрома отмены при длительном использовании.

В настоящее время для лечения инсомнии часто используют антидепрессанты с седативным действием, такие как амитриптилин и тразодон. Эффективность этих препаратов при лечении комбинации депрессии и инсомнии не вызывает сомнений. Однако многие врачи назначают антидепрессанты с седативным действием в относительно малых дозах и тем больным с инсомнией, которые не страдают депрессией. Эта практика, по крайней мере частично, объясняется желанием избежать длительного приема снотворных, который сопряжен с риском зависимости и синдрома отмены. Как показывает клинический опыт, малые дозы антидепрессантов действительно вызывают симптоматическое улучшение у многих больных с хронической инсомнией. Эта эффективность и безопасность данного метода лечения не доказана в клинических испытаниях. Следует также учитывать, что этот класс препаратов может вызывать серьезные побочные эффекты, пусть даже при приеме небольших доз они наблюдаются не столь часто.

Бензодиазепины. В настоящее время для лечения инсомнии наиболее широко используют бензодиазепины, в том числе триазолам, темазепам, квазепам, эстазолам, флуразепам, а также производное имидазопиридина золпидем (Lader et al., 1985; Langtry, Benfield, 1990) (табл. 7.4).

Бензодиазепиновые снотворные различаются, прежде всего, быстротой действия (скоростью наступления эффекта), периодом полуэлиминации и количеством активных метаболитов (Kupfer, Reynolds, 1997). Среди бензодиазепиновых снотворных более быстрым действием обладают триазолам, эстазолам, флуразепам. Медленно действует темазепам; квазепам занимает промежуточное положение. В некоторых случаях знание этой характеристики препаратов важно для выбора лечения. Например, если у больного нарушено засыпание, в этом случае более эффективным будет препарат с быстрым действием. О скорости действия препарата нужно обязательно проинформировать больного. Препарат с быстрым действием больной должен принять незадолго до отхода ко сну, если же он примет его слишком рано, то он подвергает себя риску падения или других несчастных случаев.

Длительность действия препарата определяется продолжительностью периода полуэлиминации и наличием активных метаболитов. От этих показателей зависит способность препаратов поддерживать сон и вероятность некоторых побочных эф-

Таблица 7.4. Препараты, наиболее часто применяемые для лечения инсомнии

Международное название	Торговое название	Обычные терапевтические дозы (мг)	
		Для взрослых	Для пожилых
<i>Бензодиазепины</i>			
Триазолам	Халцион	0,125–0,25	0,125
Эстазолам	ПроСом	1,0–2,0	0,5–1,0
Квазепам	Дорал	7,5–15	7,5
Темазепам	Ристорил Сигнопам	7,5–30	7,5–15
Флуразепам	Далман	7,5–30	7,5–15
<i>Небензодиазепиновые снотворные</i>			
Золпидем	Ивадал	5,0–10	5,0
Зопиклон	Имован	7,5–15	3,75–7,5
<i>Антидепрессанты</i>			
Амитриптилин	Элавил Триптизол	10–100	10–50
Тразодон	Дезирел Триттико	50–150	25–100

фектов. Бензодиазепины обычно подразделяют на препараты короткого действия ($T_{1/2}$ не более 5 ч), промежуточного (среднего) действия ($T_{1/2}$ от 6 до 24 ч) и длительного действия ($T_{1/2}$ более 24 ч). Согласно этой классификации, триазолам относят к препаратам короткого действия, эстазолам и темазепам — к препаратам промежуточного действия, флуразепам и квазепам — к препаратам длительного действия. Но длительность действия зависит и от активных метаболитов. Например, квазепам и флуразепам относят к препаратам длительного действия, учитывая период полуэлиминации первичных субстанций, а их активные метаболиты имеют еще более длительный период полуэлиминации. В силу этого оба препарата при повторном приеме могут накапливаться в организме.

Бензодиазепины короткого и длительного действия отличаются целым рядом свойств, которые нужно учитывать при лечении инсомнии. Так, для бензодиазепинов короткого действия не характерен феномен последействия, который может выражаться в дневной сонливости, замедлении психомоторных реакций, нарушении памяти и других когнитивных функций. Кроме того, при повторном приеме они практически не имеют тенденции к накоплению. К недостаткам препаратов короткого действия следует отнести низкую эффективность при нарушениях поддержания сна (частых ночных пробуждениях, преждевременном утреннем пробуждении), а также возможность развития толерантности и рикошетной инсомнии. Препараты длительного действия эффективны при нарушениях поддержания сна, оказывают анксиолитический эффект в дневное время. При их применении меньше риск развития толерантности и рикошетной инсомнии. Недостатки препаратов с длительным действием заключаются, прежде всего, в возможности развития дневной сонливости, нарушения памяти, других когнитивных и психомоторных функций, а также в опасности кумуляции при повторном приеме.

Эффективность и безопасность бензодиазепинов, разрешенных к применению при инсомнии, подробно изучена в проспективных контролируемых клинических испытаниях с применением ПСГ (Pattino, Terzano, 1996). В клинических испытаниях отмечено, что бензодиазепины улучшают качество сна, что выражается в укорочении латентного периода сна, уменьшении количества пробуждений за ночь. В результате больной чувствует себя более отдохнувшим и бодрым. Побочные эффекты включают в основном дневную сонливость, нарушения памяти, других когнитивных и психомоторных функций, головокружение и рикошетную инсомнию. Вероятность побочных эффектов зависела от фармакологических свойств препарата, прежде всего — от периода полуэлиминации и способности образовывать активные метаболиты.

По данным ПСГ, бензодиазепины укорачивали латентный период засыпания, уменьшали степень фрагментации сна, снижая число полных или частичных пробуждений и продолжительность бодрствования после начала сна, повышали эффективность сна. На фоне лечения бензодиазепинами отмечено несколько изменений в физиологии и архитектонике сна. Например, во II стадии ЭЭГ выявила значительное увеличение представленности сонных веретен, однако клиническая значимость этого эффекта неизвестна. При длительном приеме бензодиазепинов отмечено подавление медленного сна и сна с БДГ, однако неизвестно, имеет ли это какие-либо неблагоприятные последствия.

Рикошетная инсомния возникает с различной частотой после того, как длительно применявшиеся бензодиазепины были внезапно отменены. Этот феномен хорошо изучен с помощью ПСГ (Task Force Reports of the APA, 1996). Рикошетная инсомния гораздо чаще возникает после отмены бензодиазепинов короткого действия, чем препаратов длительного действия. Это осложнение имеет важное клиническое значение. Так, пациент, страдающий тяжелой инсомнией, вероятно, отметит улучшение при приеме бензодиазепа. При длительном его приеме со временем разовьется некоторая толерантность к действию препарата, но в целом качество сна будет по-прежнему лучше, чем было до лечения. Если пациент внезапно прекратит прием препарата или по рассеянности пропустит очередной прием, то возникнет рикошетная инсомния (особенно если больной принимал бензодиазепин короткого действия). Хотя это фармакологически индуцированная реакция, больной решает, что это усиление самой болезни, произошедшее из-за отсутствия лечения. Когда он повторно начинает принимать бензодиазепин, то чувствует почти немедленное улучшение. Таким образом, хотя появление инсомнии было всего лишь реакцией на отмену препарата, больной приходит к выводу, что он должен постоянно принимать препарат, чтобы поддерживать хороший сон. Подобное развитие событий укрепляет больного во мнении, что необходим длительный прием снотворных. В связи с этим больных надо предупреждать о возможности рикошетной инсомнии при пропуске дозы и рекомендовать постепенную отмену препарата в течение 3—4 недель, а также определенные психологические приемы, позволяющие уменьшить дискомфорт, если рикошетная инсомния все же развилась.

Пациентов следует также предупреждать и об опасности комбинации бензодиазепинов с алкоголем, которая может привести к тяжелому угнетению дыхания с возможным летальным исходом. Следует избегать бензодиазепинов либо использовать их с крайней осторожностью у больных с обструктивными апноэ во сне, поскольку эти препараты угнетают дыхательный центр и усиливают мышечную атонию во время сна, повышая степень обструкции дыхательных путей. С осторожностью следует назначать бензодиазепины и пожилым людям, у которых часто отмечается прерывистый ночной сон. Если они принимают перед сном бензодиазепин, то, проснувшись среди ночи, чтобы пойти в туалет, могут упасть, поскольку препарат вызывает спутанность сознания, дезориентацию и головокружение. Кроме того, пожилые люди часто принимают несколько препаратов, что делает возможным взаимодействие бензодиазепинов с другими лекарственными средствами. В первую очередь следует учитывать возможность взаимодействия бензодиазепинов с блокаторами гиста-

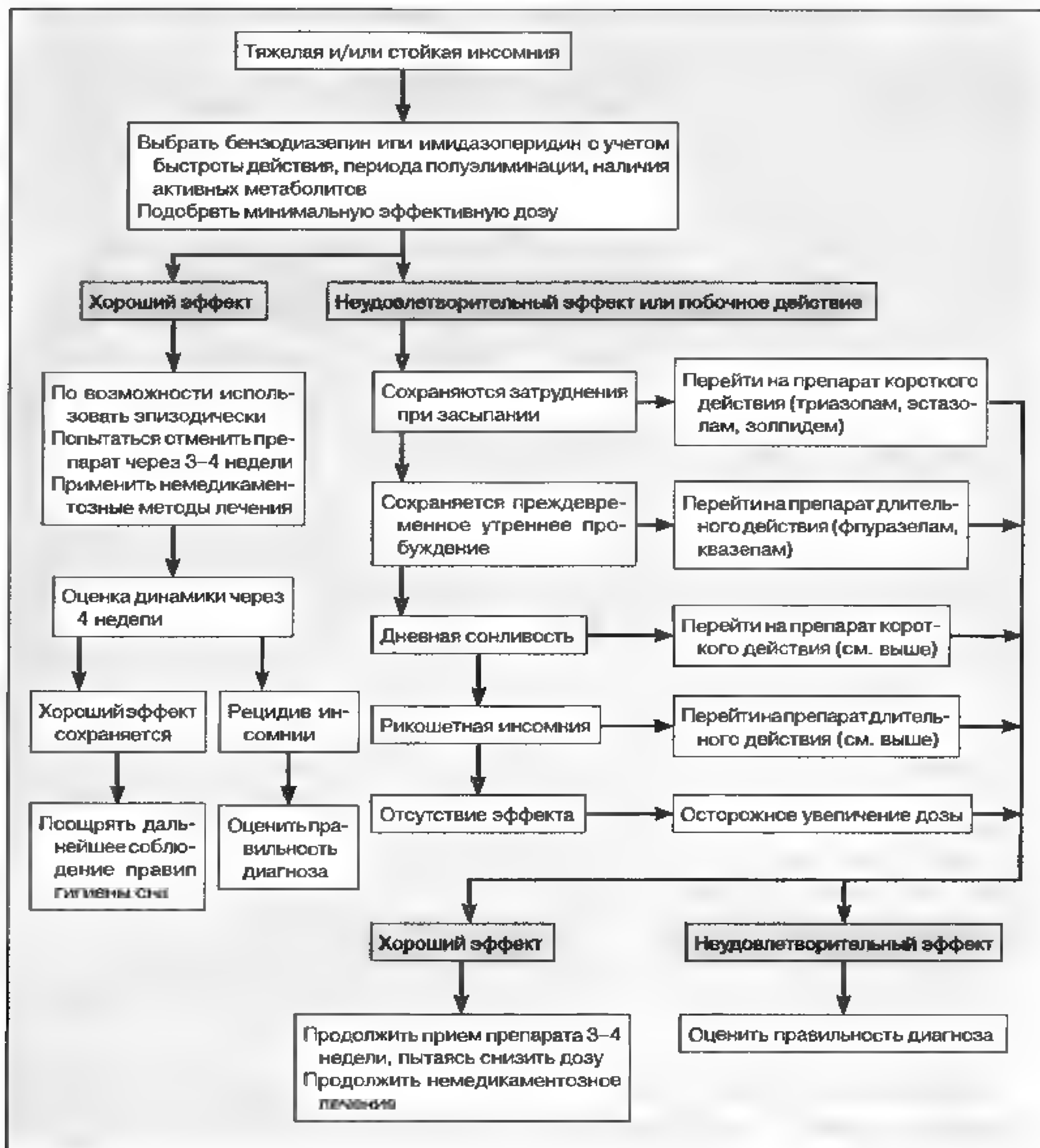


Рис. 7.2. Алгоритм лечения инсомнии

миновых H_1 - и H_2 -рецепторов и другими психотропными средствами. Например, антидепрессант нефазодон, метаболизирующийся печеночным микросомальным ферментом CYP2D-4, может взаимодействовать с триазолобензодиазепинами (в том числе триазопамом, который метаболизируется тем же ферментом).

Бензодиазепины действуют на ряд зон, называемых бензодиазепиновыми рецепторами. Бензодиазепиновый рецептор — компонент $GAMK_A$ -рецептора. $GAMK_A$ представляет собой макромолекулярный рецепторный комплекс, содержащий участки, с которыми связываются

и другие нейроактивные вещества, в частности этанол, барбитураты, конвульсант пикротоксин. При стимуляции ГАМК_A-рецептора усиливается приток в клетку ионов хлора, что приводит к гиперполяризации клеточной мембраны — этот механизм опосредует тормозное действие ГАМК. При стимуляции участка связывания бензодиазепинов повышается реакция на ГАМК, что приводит к более значительной гиперполяризации при наличии фиксированного количества ГАМК. В отсутствие ГАМК или при инактивации ГАМК_A-рецептора стимуляция бензодиазепинового рецептора не вызовет физиологической реакции.

ГАМК_A-рецептор состоит из пяти отдельных субъединиц. Они могут объединяться различным образом, что предопределяет вариативность популяции ГАМК_A-рецепторов и, соответственно, бензодиазепиновых рецепторов. С фармакологической точки зрения можно говорить о нескольких типах бензодиазепиновых рецепторов. Так, бензодиазепиновые рецепторы 1-го типа локализованы главным образом в головном мозге и, по-видимому, опосредуют анксиолитический и снотворный эффекты бензодиазепинов. Бензодиазепиновые рецепторы 2-го типа сконцентрированы в спинном мозге и обеспечивают миорелаксирующий эффект. Бензодиазепиновые рецепторы 3-го типа (периферический тип рецепторов) обнаружены как в головном мозге, так и в периферических тканях; обеспечивают ли они какой-либо аспект психотропного действия бензодиазепинов или нет, остается неясным.

Бензодиазепины способны вызвать целый ряд поведенческих эффектов у представителей различных биологических видов, в том числе и дозозависимый седативный эффект, благодаря чему стало возможным использовать их в качестве снотворных средств. В течение многих лет бензодиазепины применяют и как анксиолитические средства — этот эффект был предсказан на лабораторной модели стресса, продемонстрировавшей противоконфликтное действие этих препаратов. Кроме того, бензодиазепинам свойственно противосудорожное и миорелаксирующее действие, что также находит применение в клинике.

Небензодиазепиновые снотворные. Хотя некоторые новые снотворные структурно отличаются от бензодиазепинов, их действие также реализуется через бензодиазепиновые рецепторы. В то же время есть некоторые различия в механизме действия бензодиазепиновых и небензодиазепиновых снотворных. Если бензодиазепины связываются практически со всеми типами бензодиазепиновых рецепторов в мозге, небензодиазепиновые снотворные избирательно взаимодействуют только с рецепторами 1-го типа. Это имеет важное физиологическое и клиническое значение. Если бензодиазепины вызывают сопоставимые по выраженности седативный и миорелаксирующий эффекты при минимальной мышечной релаксации, у небензодиазепиновых рецепторов (например, золпидема) седативный эффект существенно превосходит миорелаксирующий. Кроме того, небензодиазепиновые рецепторы реже вызывают побочные эффекты, чем бензодиазепины. Однако селективность действия золпидема, как показывают экспериментальные исследования, проявляется только в низких дозах и исчезает при применении высоких доз.

В клинических испытаниях золпидема, залеплона и зопиклона отмечено, что они укорачивают латентный период сна и, в меньшей мере, уменьшают степень его фрагментарности (Sander et al., 1996). Для них характерны быстрое начало действия, относительно короткий период полуэлиминации (у золпидема — примерно 2,5 часа), отсутствие активных метаболитов. В отличие от бензодиазепинов, золпидем и залеплон в минимальной степени подавляют медленный сон и сон с БДГ, хотя данные по этому поводу несколько разноречивы.

При прекращении приема золпидема и залеплона риск рикошетной инсомнии крайне мал (Sanger, Zivkovic, 1987). В одном из исследований больных с инсомнией

в течение 4 недель лечили либо триазоламом, либо золпидеом, после чего препараты заменяли плацебо (Monti et al., 1994). У больных, принимавших триазолам, при переходе на плацебо отмечалась более выраженная рикошетная инсомния, чем у пациентов, принимавших золпидем. Для оценки способности небензодиазепиновых снотворных уменьшать проявления рикошетной инсомнии необходимо проведение дополнительных контролируемых испытаний.

Хотя небензодиазепиновые снотворные существенно улучшают засыпание, при нарушениях поддержания сна и преждевременных утренних пробуждениях они уступают по эффективности бензодиазепинам. В сравнении с бензодиазепинами, они реже вызывают феномен последействия, что частично объясняется более коротким периодом полуэлиминации. Они в меньшей степени взаимодействуют с алкоголем и угнетают дыхание у больных с обструктивными апноэ во сне. Тем не менее необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить эти обещающие предварительные результаты.

Алгоритм применения снотворных средств показан на рис. 7.2. Знание фармакологических особенностей различных снотворных средств помогает выбрать наиболее эффективный и безопасный препарат.

Барбитураты. Некоторые барбитураты, особенно среднего и длительного действия (например, секобарбитал и амобарбитал), по-прежнему используются при инсомнии. Благодаря седативному действию они укорачивают латентный период сна и уменьшают степень его фрагментации. Однако большинство сомнологов советуют их назначать в крайне редких случаях из-за высокого риска побочных эффектов. Существенными недостатками барбитуратов являются: высокая вероятность развития толерантности и физической зависимости, тяжелый синдром отмены при внезапном прекращении приема препарата, возможность глубокого угнетения дыхательного центра при комбинации с алкоголем и летального исхода при передозировке.

Антигистаминные средства. Дифенгидрамин и другие антигистаминные средства широко применяются при инсомнии. Многие снотворные пилюли безрецепторного отпуска содержат антигистаминный препарат в качестве основного активного ингредиента. Антигистаминные средства с седативным действием могут быть действительно полезными при инсомнии, но лишь в небольшом числе клинических испытаний была показана их умеренная эффективность при этом состоянии. Однако к снотворному эффекту антигистаминных средств часто развивается толерантность, иногда в течение нескольких дней. Более того, при их применении возможны серьезные побочные эффекты, в том числе парадоксальное возбуждение и холинолитические эффекты. Это создает особую проблему для пожилых больных, которые часто принимают и другие препараты с холинолитическим действием.

Нейролептики. Ряд нейролептиков (например, хлорпромазин) обладают выраженным седативным действием. Нейролептики с седативным действием показаны, главным образом, при расстройстве сна у больных с активным психозом и выраженным возбуждением. Однако, учитывая риск серьезных побочных эффектов, в том числе и поздней дискинезии, их не рекомендуют использовать в повседневной практике лечения инсомнии.

Триптофан. Триптофан — эссенциальная аминокислота, предшественник серотонина. Поскольку серотонин принимает участие в регуляции сна, в том числе на этапе засыпания, возникло предположение, что триптофан может быть полезен в качестве снотворного средства. Интерес к триптофану особенно вырос после того, как в экспериментальных исследованиях было

показано, что назначение больших доз триптофана увеличивает концентрацию серотонина в мозге. Таким образом, прием триптофана мог увеличивать активность серотонинергических систем в мозге и вызывать снотворный эффект. В нескольких клинических испытаниях был подтвержден умеренный снотворный эффект триптофана, преимущественно выражавшийся в укорочении латентного периода сна. Однако несколько лет назад исследования в США были прекращены после сообщений о развитии на фоне приема триптофана некоторых серьезных побочных эффектов, в том числе эозинофилии и миалгии, были отмечены и случаи с летальным исходом. Впоследствии выяснилось, что эти побочные эффекты вызывались примесью к препарату, а не самой аминокислотой. Тем не менее, после этой истории триптофан в США практически не применяется, хотя в некоторых европейских странах его в ограниченных масштабах все же используют для лечения инсомнии.

Мелатонин. Благодаря рекламе в прессе мелатонин завоевал популярность в качестве нового эффективного средства для лечения инсомнии. Однако на сегодняшний день проведено лишь небольшое число исследований, оценивавших его эффективность и безопасность. Вероятно, наиболее впечатляющие результаты были получены при применении мелатонина для лечения инсомнии у пожилых (Найтов et al., 1995). Поскольку мелатонин имеет статус пищевой добавки, его зачастую принимают больные, не прошедшие адекватного обследования. Эффективность и безопасность мелатонина еще предстоит доказать в более основательных клинических испытаниях. Следует учитывать, что, поскольку препарат отпускается без рецепта, некоторые больные, возможно, принимают его в более высокой дозе, чем та, что исследовалась в контролируемых испытаниях.

Лечение хронической инсомнии

Хотя специалисты, как правило, рекомендуют использовать снотворные в течение ограниченного времени, обычно не более 3–4 недель, инсомния часто имеет хроническое течение. Поэтому после отмены снотворного симптомы инсомнии у многих больных неизбежно возвращаются, даже если дополнительно используются нефармакологические методы лечения.

Если же больной продолжает прием снотворного, то со временем эффективность препарата снижается, проявляется его действие на физиологические механизмы сна, что приводит к снижению качества сна. Такого рода озабоченность возникла в связи с результатами исследования бензодиазепинов: у части больных возникли толерантность или физическая зависимость от этих препаратов, рикошетная инсомния и другие проявления синдрома отмены.

Безусловно, длительный прием снотворных сопряжен с определенным риском. Однако перед врачом встает реальная проблема: как помочь больному с хронической инсомнией, у которого из-за нарушения сна возникают выраженные эмоциональные нарушения, снижается работоспособность и т.д. Более того, хронические расстройства сна сопровождаются повышенной смертностью. В связи с этим для каждого пациента необходимо взвесить все «за» и «против» того или иного метода лечения, чтобы выработать наиболее оптимальный план терапии. Необходимо подробно информировать больного об опасностях, связанных с применением снотворных, и о том, как их избежать. Прежде всего следует предупредить, что нельзя внезапно прекращать или пропускать прием препарата. Следует максимально использовать и нефармакологические методы лечения.

Имеются лишь ограниченные данные о безопасности и эффективности снотворных при их длительном применении, однако некоторые из них обнадеживают.

В одном из исследований больные с инсомнией в течение 360 дней принимали золпидем. В ходе исследования эффективность препарата не снижалась, а побочные эффекты если и возникали, то, как правило, были легкими. Необходимы дополнительные исследования эффективности и безопасности долговременной терапии, чтобы выработать оптимальные рекомендации по использованию снотворных у больных с хронической инсомнией.

Лечение других расстройств сна

Лечение повышенной дневной сонливости. Повышенная дневная сонливость может быть проявлением обструктивных апноэ во сне, нарколепсии, идиопатической гиперсомнии либо следствием нарушения ночного сна или недосыпания (независимо от их причины).

Обструктивные апноэ во сне. Обструктивные апноэ во сне — важная проблема здравоохранения, однако значение фармакологических средств в лечении этого состояния невелико. Для коррекции обструктивных апноэ во сне в разное время предлагались ацетазоламид, никотин, стрихнин, медроксипрогестерон и некоторые антидепрессанты, особенно протриптилин (Pack, 1994). Предполагалось, что медроксипрогестерон может быть полезен благодаря стимулирующему влиянию на дыхательный центр. Антидепрессанты (такие как протриптилин) могли оказать пользу благодаря угнетающему действию на сон с БДГ, в течение которого происходит большинство эпизодов апноэ.

К сожалению, результаты клинических испытаний этих средств при обструктивных апноэ во сне оказались неутешительными. На сегодняшний день в лечении этого состояния чаще всего используют следующие методы: позиционная терапия (больного обучают, как избегать положения на спине во время сна), применение интраоральных устройств (в том числе предупреждающих западение языка), хирургические процедуры (например, удаление миндалин и аденоидов, трахеостомия, увеопалатофарингопластика), применение устройств для создания постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях. Последний метод применяется особенно широко и часто рассматривается как метод выбора при обструктивных апноэ во сне.

Фундаментальные исследования, посвященные патофизиологии расстройств дыхания во сне, в основном изучают роль различных нейромедиаторных систем в регуляции активности мышц верхних дыхательных путей. Показано, что серотонинергические нейроны каудального ядра шва проецируются на мотонейроны, управляющие активностью мышц верхних дыхательных путей. Фармакологические средства, которые бы воздействовали на эти серотонинергические пути, могли бы повысить эффективность лечения апноэ во сне.

Нарколепсия. Нарколепсия — заболевание, характеризующееся повышенной дневной сонливостью, сопровождающейся катаплексией и другими характерными симптомами. Его лечение в основном основано на применении психостимуляторов в комбинации со средствами, улучшающими ночной сон, который нередко нарушается при нарколепсии. В некоторых случаях больным рекомендуют делать в дневное время

короткие перерывы для сна. С больными важно обсудить вопросы, связанные с возможностью вождения автомобиля, а также проблемы, возникающие в связи с заболеванием на работе или в школе.

При нарколепсии особенно часто применяют психостимуляторы декстроамфетамин, метилфенидат, пемолин или антидепрессанты с активирующим действием, например, протриптилин и флуоксетин. Психостимуляторы главным образом корригируют дневную сонливость и приступы засыпания, но мало влияют на катаплексию. Антидепрессанты уменьшают проявления катаплексии, но значительно менее эффективны в отношении дневной сонливости.

Хотя психостимуляторы оказывают существенный терапевтический эффект при нарколепсии, во многих случаях облегчая жизнедеятельность больных и улучшая качество их жизни, однако применение этих препаратов наталкивается на целый ряд существенных ограничений. Они могут неблагоприятно влиять на сердечно-сосудистую систему, способствуя ускорению частоты сердечных сокращений и повышению артериального давления, способны вызвать инсомнию, тревогу, возбуждение, беспокойство, реже — другие психические расстройства. Кроме того, при их длительном применении существует риск развития толерантности и зависимости, а при внезапном прекращении их приема возможен выраженный синдром отмены. Чтобы предупредить развитие толерантности, рекомендуется регулярно (например, каждые 2—3 месяца) снижать дозу психостимулятора или отменять его вовсе, устраивая лекарственные каникулы.

Проблемы, связанные с длительным применением психостимуляторов, заставляют искать новые средства для лечения нарколепсии. В последние годы при нарколепсии все более широко применяют модафинил. В контролируемых исследованиях показано, что модафинил эффективно уменьшает дневную сонливость, но не оказывает существенного влияния на катаплексию. Следовательно, модафинил может быть препаратом выбора у больных с выраженной дневной сонливостью, но относительно мягкой катаплексией. В тех же случаях, когда у больных выражены и проявления катаплексии, перспективной представляется комбинация модафинила и протриптилина, эффективного при катаплексии. Однако необходимы клинические исследования, чтобы оценить эффективность и безопасность подобной комбинации.

Модафинил имеет очевидные преимущества перед другими психостимуляторами благодаря более благоприятному профилю побочных действий. При его применении чаще всего отмечаются головная боль и тошнота; в то же время значительно реже встречаются побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, возбуждение; кроме того, ниже риск развития толерантности, зависимости и синдрома отмены (Touret et al., 1995).

Предполагают, что эффект психостимуляторов (например, амфетамина и метилфенидата) объясняется усилением высвобождения норадреналина и дофамина в тех зонах мозга, которые вовлечены в процесс поддержания бодрствования, — так называемых «центрах пробуждения» (Simon et al., 1995). Риск развития лекарственной зависимости, возможно, связан с усилением дофаминергической активности. В предклинических исследованиях было показано, что модафинил активирует «центры пробуждения», не оказывая существенного влияния на катехоламинергические нейромедиаторные системы. Возможно, именно этим объясняется и низкий риск развития лекарственной зависимости. Основным механизмом действия модафинила остается неизвестным.

Периодические движения конечностей во сне. Распространенность периодических движений конечностей во сне существенно увеличивается с возрастом и наиболее велика у пожилых. Это состояние часто сочетается с синдромом беспокойных ног.

Периодические движения конечностей могут приводить к фрагментации сна, что обычно выражается в жалобах больных на бессонницу, беспокойный сон и дневную сонливость.

Для уменьшения периодических движений конечностей во сне с различным успехом применяют несколько средств. Чаще всего используют бензодиазепин длительного действия, например, клоназепам. Клинические исследования эффективности бензодиазепинов при периодических движениях конечностей во сне принесли неоднозначные результаты. В то же время показано, что клоназепам уменьшает число пробуждений, улучшает качество сна (по субъективным ощущениям), уменьшает дневную сонливость. Поскольку бензодиазепины могут сами вызывать дневную сонливость, при их применении важно следить за тем, чтобы побочный эффект не перевесил возможную пользу от лечения.

Другое направление в фармакологическом лечении периодических движений конечностей — использование дофаминергических препаратов, таких как L-ДОФА или агонисты дофаминовых рецепторов (бромокриптин, прамипексол, ропинирол). В ряде исследований было показано, что эти препараты уменьшают периодические движения конечностей во сне и облегчают проявления синдрома беспокойных ног. Однако при их применении возможно развитие рикошетных симптомов на следующий день после приема препарата в виде беспокойства, возбуждения и инсомнии. Изредка на фоне приема L-ДОФА у больных развиваются психотические симптомы.

Для лечения периодических движений конечностей во сне применяют также опиоиды. Сообщалось, что опиоиды уменьшают периодические движения конечностей во сне и проявления синдрома беспокойных ног. Но, поскольку их применение сопряжено с риском злоупотребления и развития лекарственной зависимости, их следует использовать с осторожностью — только при неэффективности бензодиазепинов, препаратов L-ДОФА или агонистов дофаминовых рецепторов.

Расстройства поведения во сне. Ряд вегетативных или поведенческих изменений могут эпизодически появляться или усиливаться во время сна. Для обозначения психомоторных феноменов, специфически связанных с различными фазами сна, применяют термин «парасомнии». К парасомниям, возникающим в фазе медленного сна, относятся снохождение (сомнамбулизм) и ночные страхи. Расстройство поведения во сне с БДГ, как это следует уже из названия, предполагает определенные действия, иногда буйные и агрессивные, которые возникают во время сна с БДГ и часто отражают содержание сновидений. Эти состояния приходится дифференцировать с ночными эпилептическими припадками. Дифференциальная диагностика зачастую невозможна без ПСГ, которая у больных с припадками может выявить эпилептическую активность.

Как и в случае других расстройств сна, лечение расстройств поведения во сне более эффективно, если известны их причины. У больных с ночными эпилептическими припадками следует выбрать схему лечения, которая наиболее эффективна при установленной форме эпилепсии. При расстройстве поведения во сне с БДГ эффективен клоназепам. У этих больных следует провести дополнительное обследование для исключения очагового поражения среднего мозга или других отделов ствола. Если его причина будет установлена, то необходима терапия основного за-

болевания. При парасомниях эффективность лекарственной терапии ограничена. Наибольший эффект в этих случаях приносят психологическое консультирование и методики модификации поведения.

Расстройства сна, связанные с нарушением циркадного ритма. К этой группе расстройств сна относятся эндогенные расстройства циркадного ритма, например, синдромы преждевременной фазы сна и отставленной фазы сна, нерегулярные циклы сна и бодрствования (с длительностью, отличающейся от 24 часов), а также расстройства сна, вызванные сменной работой или сменой часовых поясов.

Лечение этих расстройств, прежде всего, предполагает психологическое консультирование и коррекцию поведенческих стереотипов, направленную на адаптацию к измененному циркадному ритму. При расстройствах сна, связанных с нарушением циркадного ритма, применяется также фототерапия. Световое воздействие производится в определенные периоды 24-часового цикла с тем, чтобы сместить его в желаемом направлении. Например, световое воздействие в вечернее время позволяет сдвинуть эндогенный ритм таким образом, чтобы сон наступал в более позднее время, а световое воздействие ранним утром позволяет сдвинуть ритм таким образом, чтобы сон наступал раньше. По-видимому, влияние светового воздействия на эндогенный циркадный ритм опосредовано изменением секреции мелатонина.

С фармакологической точки зрения применение мелатонина является новым многообещающим направлением в терапии расстройств сна, связанных с нарушением циркадного ритма, однако для оценки его эффективности необходимы дальнейшие исследования. Способность мелатонина вызывать сдвиг фаз в цикле сна и бодрствования показана как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Опубликовано несколько предварительных сообщений о благоприятном действии мелатонина на расстройства сна, вызванные сменной работой или сменой часовых поясов (Queiroz—Salva et al., 1996; Folkard et al., 1983). Отмечено, что мелатонин вызывает сдвиг фазы и оказывает прямое снотворное действие. Как оптимизировать баланс между влиянием мелатонина на циркадный ритм и снотворным действием — вопрос, который требует решения. В настоящее время среди химических аналогов мелатонина проводится поиск такого соединения, которое превосходило бы мелатонин по селективности, эффективности и безопасности.

ДРУГИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Примерно у половины больных инсомнией причину ее не удается установить даже после тщательного исследования. Лечение в подобных случаях, рассматриваемых как идиопатическая инсомния, имеет преимущественно симптоматический характер и направлено на то, чтобы предотвратить новый виток в дальнейшем развитии расстройства сна. Большинство специалистов полагают, что снотворные препараты у большинства пациентов с инсомнией следует использовать с крайней осторожностью. Недавно был предложен ряд методов, которые могут служить альтернативой или дополнением к медикаментозному лечению инсомний (Winokur, 1997). Некоторые из них описаны ниже.

- 1) *Правила гигиены сна.* Обсуждение с пациентом различных аспектов гигиены сна часто способствует изменению его поведенческих стереотипов, благоприятно сказывающемуся на качестве сна. Чтобы выработать наиболее эффективные меры, больному рекомендуют вести некоторое время подробный «дневник сна», проанализировав который, можно выявить важные закономерности.
- 2) *Контроль стимулов.* Это одна из методик модификации поведения, позволяющая уменьшить вероятность инсомнии и помочь пациенту успешнее справляться со стрессом, который несет инсомния. Например, контроль стимулов предполагает, что больной должен идти спать только тогда, когда почувствует выраженную сонливость. Если же заснуть в течение разумного времени не удастся, то ему предлагается не ожидать наступления сна, а встать и выйти в другую комнату. Важно также не спать в дневное время.
- 3) *Методы релаксации.* Различные методики релаксации, в том числе биологическая обратная связь, медитация, техника глубокой мышечной релаксации, позволяют добиться одного — расслабления, что особенно важно в ситуации повышенного напряжения. Важно обучить больного методам релаксации, с помощью которых он сможет быстрее заснуть.
- 4) *Когнитивная терапия.* Хотя изначально метод когнитивной терапии был разработан для терапии депрессии, он может быть полезен и у больных с расстройствами сна. У многих больных с нарушениями сна имеется тенденция к катастрофическому восприятию симптомов, что может способствовать хронизации инсомнии. Идентификация негативных идей, связанных с заболеванием, и выработка более рационального отношения к нему способны существенно улучшить состояние больных.
- 5) *Терапия ограничением сна.* Недавно разработанный метод, предусматривающий ограничение времени пребывания в постели ночью (например, с 1.00 до 6.00). Встав с постели в 6.00, пациент всячески избегает дневного сна, независимо от того, сколько ему удалось поспать предыдущей ночью, и ложится в постель не раньше 1.00. Таким образом, постепенно накапливается дефицит сна, благодаря чему со временем больной быстрее засыпает, а его сон становится более крепким. После достижения устойчивого улучшения продолжительность пребывания в постели постепенно увеличивают. Этот довольно жесткий по отношению к пациентам метод нередко дает хорошие результаты.
- 6) *Психотерапия.* У многих людей инсомния возникает в связи с серьезными психосоциальными или личностными проблемами. В этих случаях больного следует направить к специалисту для проведения психотерапии. При неспособности идентифицировать и эффективно решать свои психологические проблемы человек обречен на рецидивы нарушений сна.

Врачу важно иметь представление о различных методах немедикаментозного лечения инсомнии. Выпущен ряд популярных книг, рассказывающих об этих методах. В некоторых случаях больных целесообразно направлять к психотерапевтам или сомнологам, хорошо владеющим немедикаментозными методами лечения расстройств сна.

ЛИТЕРАТУРА

- Armitage R., Yonkers H., Cole D., Rush A.J. A multicenter, double-blind comparison of the effects of nefazodone and fluoxetine on sleep architecture and quality of sleep in depressed patients. *J. Clin. Psychopharm.* 1997; 17: 161–168.
- Benodiazepine Dependence, Toxicity, and Abuse*. A Task Force Report of the American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1990.
- Briones B., Adams N., Strauss M. et al. Relationship between sleepiness and general health status. *Sleep*. 1996; 19: 583–588.
- Buysse D.J., Frank E., Lowe K.K. et al. Electroencephalographic sleep correlates of episode and vulnerability to recurrence in depression. *Biol. Psych.* 1997; 41: 406–418.
- Czeisler C.A., Richardson G.S. Detection and assessment of insomnia. *Clin. Therap.* 1991; 13: 663–678.
- Dinges D.F. An overview of sleepiness and accidents. *J. Sleep. Res.* 1995; 4: 4–14.
- Folkard S., Arendt J., Clark M. Can melatonin improve shift workers' tolerance of the night shift? Some preliminary findings. *Chronobiol. Int.* 1983; 10: 315–320.
- Gillin J.C., Byerley W.F. The diagnosis and management of insomnia. *N. Eng. J. Med.* 1990; 322: 239–248.
- Guilleminault C. *Sleeping and Waking Disorders: Indications and Techniques*. Boston, Butterworths, 1982.
- Haimov I., Lavie P., Landon M. et al. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep*. 1995; 18: 598–603.
- Halaris A. *Chronobiology and Psychiatric Disorders*. New York, Elsevier, 1987.
- Kribbs N.B., Dinges D.F. Vigilance decrement and sleepiness, in Harsh J.R., Ogilvie R.D. (eds). *Sleep. Onset. Mechanisms*. Washington, D.C., American Psychological Association, 1994, pp. 113–125.
- Kupfer D.J., Reynolds III C.F. Management of insomnia. *N. Eng. J. Med.* 1997; 336: 341–346.
- Lader M., Lugarosi E., Richardson R.G. The benzodiazepines and insomnia. *Clin. Neuropharm.* 1985; 8: S 1–S 125.
- Langtry H.D., Benneld P. Zolpidem: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*. 1990; 40: 291–313.
- Leger D. The cost of sleep-related accidents: A report for the National Commission on Sleep Disorders Research. *Sleep*. 1994; 17: 84–93.
- Mellinger G.D., Baiter M.B., Uhlenhuth EH: Insomnia and its treatment prevalence and correlates. *Arch Gen Psych* 1985;42:225–232.
- Minors D.S., Waterhouse J.M. *Circadian Rhythms and the Human*. Bristol, Wright PSG, 1981.
- Monti J.M., Attali P., Monti D. et al. Zolpidem and rebound insomnia a double-blind, controlled polysomnographic study in chronic insomniac patients. *Pharmacopsych.* 1994; 27: 166–175.
- Pack A.I. Obstructive sleep apnea. *Adv. Intern. Med.* 1994; 39: 517–567.
- Parrino L., Terzano M.G. Polysomnographic effects of hypnotic drugs: A review. *Psychopharm.* 1996; 126: 1–16.
- Quera-Salva M., Defrance R., Claustat B. et al. Rapid shift in sleep time and acrophase of melatonin secretion in short shift work schedule. *Sleep*. 1996; 19: 539–543.
- Richelson E. Synaptic effects of antidepressants. *J. Clin. Psychopharm.* 1996; 16: 15–95.
- Sanger D.J., Morel E., Ferrault G. Comparison of the pharmacological profiles of the hypnotic drugs zaleplon and zolpidem. *Eur. J. Pharm.* 1996; 313: 35–42.
- Sanger D.J., Zivkovic B. Investigation of the development of tolerance to the actions of zolpidem and midazolam. *Neuropharm.* 1987; 26: 1513–1518.
- Simon P., Hemet C., Ramassamy C., Costentin J. Non-amphetamine mechanism of stimulant locomotor effect of modafinil in mice. *Eur. Neuropsychopharm.* 1995; 5: 509–514.
- Sleep in America*. Conducted for the National Sleep Foundation. Prepared by: The Gallup Organization, 100 Palmer Square, Princeton, NJ, 08542, 1991.
- Sleep in America*. Conducted for the National Sleep Foundation. Prepared by: The Gallup Organization, 100 Palmer Square, Princeton, NJ 08542, 1995.
- Stahl S.M. *Essential. Psychopharmacology*. Cambridge, England, Cambridge University Press, 1996.
- Stoller M.K. Economic effects of insomnia. *Clin. Therap.* 1994; 16: 873–897.
- Strollo R.J., Rogers R.M. Obstructive sleep apnea. *N. Eng. J. Med.* 1996; 334: 99–104.
- Task Force Reports of the APA, 1996.
- Touret M., Sallanon-Moulin M., Jouvet M. Awakening properties of modafinil without paradoxical sleep rebound: Comparative study with amphetamine in the rat. *Neurosci. Lett.* 1995; 189: 43–46.

- Winokur A. Insomnia, in Rakel R.E. (ed). *Conn's Current Therapy*. Philadelphia, Saunders, 1997, pp. 37–40.
- Winokur A., Reynolds III C.F. The effects of antidepressants on sleep physiology. *Primary Psych.* 1994; 1: 22–27.
- Young T., Palta M., Dempsey J. et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N. Eng. J. Med.* 1993; 328: 1271–1273.

НАРКОМАНИИ: ЗАВИСИМОСТЬ И ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Ч. П. О'Брайен

Зависимость — хроническое рецидивирующее расстройство, связанное с чрезмерным употреблением определенных веществ. Чаще всего зависимость вызывают никотин, алкоголь, опиоиды, психостимуляторы (в частности кокаин). Переход от употребления к злоупотреблению тем или иным веществом и далее к формированию зависимости от него связан с несколькими факторами: индивидуальной предрасположенностью, активностью вещества, социальными условиями. Клинические проявления различных форм зависимости определяются фармакологическими особенностями препаратов, которыми злоупотребляет пациент. Соответственно, клиническая картина опиоидной зависимости отличается от проявлений кокаиновой, алкогольной или никотиновой зависимости. Однако существуют черты, общие для всех видов зависимости: неконтролируемое приобретение и употребление вещества, склонность к рецидивам даже после длительного воздержания. Лечение зависимости предполагает долговременную коррекцию поведения. Результаты лечения можно улучшить с помощью лекарственных средств, уменьшающих симптомы абстиненции и помогающих предотвратить рецидив. Поскольку зависимость представляет собой хроническое рецидивирующее расстройство, основными задачами терапии являются улучшение качества жизни, уменьшение симптомов, увеличение продолжительности периодов воздержания или, по крайней мере, умеренного употребления вещества, вызывающего зависимость. С этой точки зрения лечение зависимости по своему характеру приближается к лечению других хронических расстройств.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Зависимость — сложная биопсихосоциальная проблема, специфику которой плохо понимают не только широкая публика, но и многие работники здравоохранения. Основным признаком этого расстройства является поведение, характеризующееся компульсивным приобретением и потреблением психоактивных веществ. Диагноз

зависимости (называемой также пристрастием) устанавливают в соответствии с критериями Американской психиатрической ассоциации (табл. 8.1). Эти критерии применимы к любому виду зависимости и предполагают наличие Поведенческих симптомов, связанных с добыванием и употреблением психоактивных веществ. Согласно этим критериям, диагноз зависимости может быть установлен при наличии не менее трех из этих симптомов. Указанные поведенческие симптомы представляют собой действия по добыванию препарата, которые встроены в обычную повседневную активность. Хотя при диагностике учитывается наличие толерантности и абстиненции, сами по себе они не достаточны для установления диагноза. Толерантность характеризуется потребностью в существенном увеличении дозы вещества для достижения желаемого эффекта или выраженном ослаблении эффекта при постоянном введении одной и той же дозы. Абстинентный синдром (синдром отмены) характеризуется рикошетными вегетативными проявлениями, которые возникают при внезапном прекращении введения вещества, которое до этого регулярно употреблялось в течение определенного периода времени, зависящего от характера вещества и вводившейся дозы. Проявления абстинентного синдрома, как правило, противоположны тем эффектам, которые вызывает употребляемое вещество. Злоупотребление психоактивным веществом — менее тяжелая форма патологического поведения, связанного с добыванием вещества, и ее диагностика возможна при наличии лишь одного или двух из перечисленных симптомов. Только в том случае, когда толерантность или абстиненция сочетаются с изменением поведения, состояние расценивается как зависимость.

Существует определенная терминологическая путаница, связанная с данной концепцией. Она возникает в силу двух причин. Во-первых, широко распространено мнение, что толерантность (привыкание) и абстинентный синдром, по сути, синонимичны понятию зависимости. На самом деле, зависимость (пристрастие) — это поведенческое расстройство, которое может сопровождаться толерантностью и аб-

Таблица 8.1. Диагностические критерии зависимости (по DSM-IV)

Характер употребления веществ вызывает клинически значимые нарушения или дискомфорт, что проявляется не менее, чем тремя из перечисленных ниже симптомов, присутствующих одновременно на протяжении 12 месяцев.
1. Толерантность
2. Абстинентный синдром
3. Вещество часто принимают в более высокой дозе или более длительное время, чем намереваются
4. Постоянное стремление или безуспешные попытки уменьшить или контролировать употребление вещества
5. Действия по добыванию вещества (например, посещение множества врачей или поездки на большие расстояния), употребление вещества или восстановление после его действия занимают значительную часть времени
6. Из-за употребления вещества участие в важных социальных, профессиональных или развлекательных мероприятиях становится невозможными или существенно ограничивается
7. Употребление вещества продолжается, несмотря на осведомленность о постоянных или периодически возникающих соматических или психологических расстройствах, которые вызываются или обостряются употребляемым веществом (например, продолжение употребления кокаина, несмотря на понимание, что он вызывает депрессию, или продолжение употребления алкоголя, несмотря на понимание, что под его влиянием произошло обострение язвенной болезни)

стинентным синдромом, а может возникать в отрыве от них. Многие препараты, назначаемые для лечения боли, тревоги и даже артериальной гипертензии, вызывают толерантность и синдром отмены (при прекращении приема). Эти феномены связаны с нормальной физиологической адаптацией в ответ на регулярное введение препаратов. Различать эти понятия очень важно, поскольку у больных с сильным болевым синдромом часто отменяют необходимые им опиоиды только из-за того, что у них развивается толерантность, а при внезапном прекращении введения возникают симптомы абстиненции. На практике у пациентов, принимающих опиоиды по поводу сильной боли, редко проявляются поведенческие симптомы, которые дают возможность диагностировать зависимость (в соответствии с DSM-IV). Термин «физическая зависимость» чаще применяется именно к этой ситуации, которая не сопровождается развитием пристрастия и к которой не применимы критерии зависимости DSM-IV.

Вторая причина путаницы заключается в том, что действия, связанные с добыванием психоактивного вещества, — обычно не единственная проблема, требующая лечения у наркомана, который обратился за медицинской помощью. В большинстве случаев имеются весьма серьезные медицинские, психиатрические, социальные, трудовые и юридические проблемы, на фоне которых действия, связанные с добыванием наркотика отступают на второй план. Поэтому программа лечения зависимости должна быть комплексной. Результат лечения может в большей степени зависеть от сопутствующих психических нарушений, нежели от количества, частоты и длительности употребления психоактивного вещества. Алгоритм лечения пристрастия, представленный на рис. 8.1, требует всестороннего обследования и предполагает воздействие на все сопутствующие расстройства.

ЭТИОЛОГИЯ ЗАВИСИМОСТИ

Когда наркоманов спрашивают, почему они принимают то или иное вещество, большинство отвечает, что хотят получить «кайф». Под этим подразумевается измененное состояние сознания, характеризующееся ощущениями наслаждения или эйфории.

Характер получаемых ощущений существенно варьирует в зависимости от типа употребляемых веществ. Некоторые лица сообщают, что принимают наркотики для того, чтобы расслабиться, избавиться от напряжения или депрессии. Крайне редко наблюдается ситуация, когда пациент длительно принимает анальгетики, чтобы избавиться от хронической головной или боли в спине, а затем теряет контроль над их употреблением. Тем не менее, если каждый случай анализировать более тщательно, то дать один простой ответ невозможно. Почти всегда можно найти несколько причин, повлекших за собой формирование зависимости. В табл. 8.2 приведены различные факторы, которые могут одновременно влиять на развитие злоупотребления или зависимости. Эти факторы можно разделить на три группы: связанные с самим веществом, лицом, потребляющим его («хозяином»), и внешними обстоятельствами. Это напоминает инфекционные заболевания, когда возможность заражения человека при контакте с возбудителем зависит от нескольких факторов.

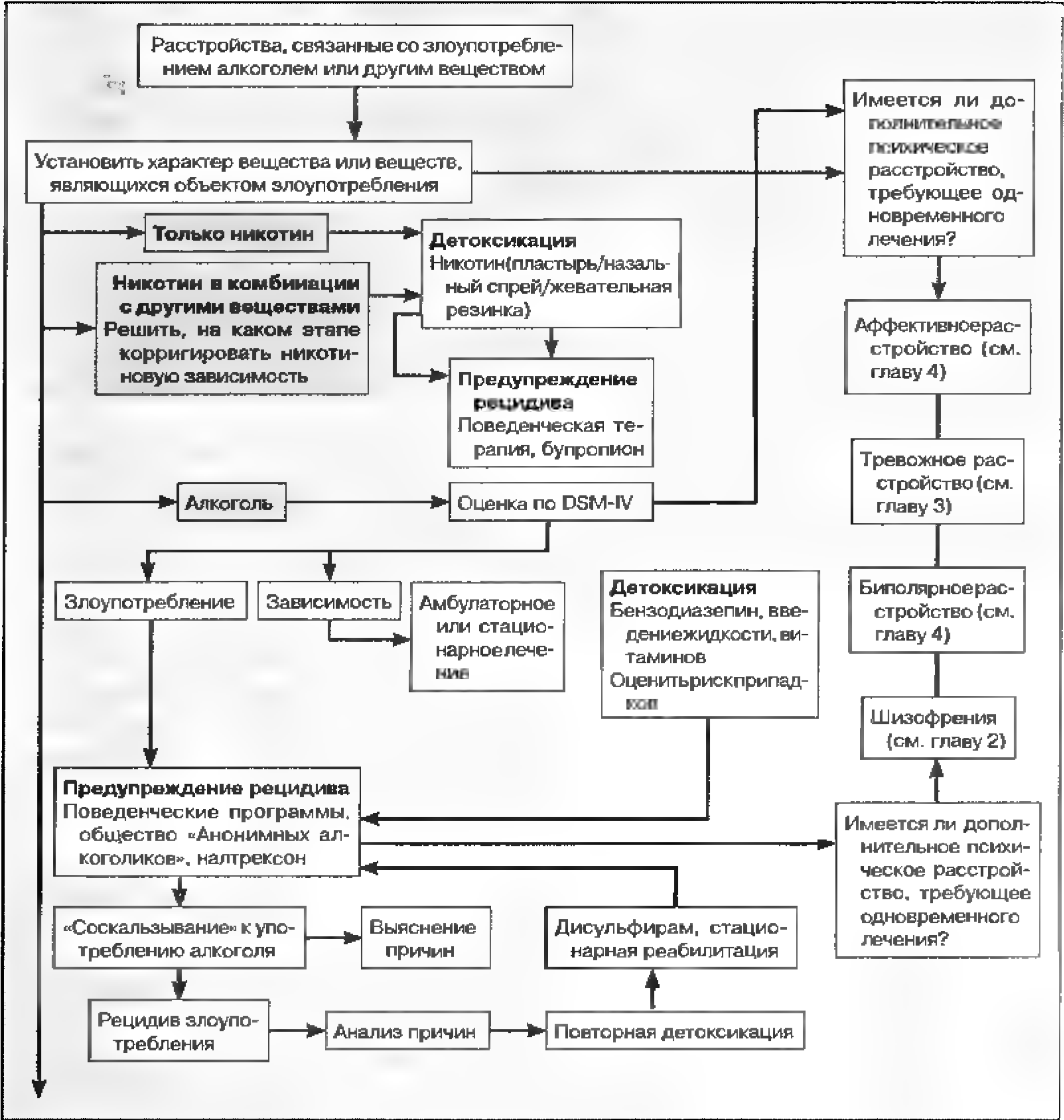


Рис. 8.1. Алгоритм лечения зависимости

Факторы, связанные с характером психоактивного вещества

Психоактивные вещества различаются по способности немедленно вызывать приятные ощущения. При употреблении веществ, которые быстрее вызывают интенсивное ощущение удовольствия (эйфории), зависимость формируется легче. Формирование зависимости связано с механизмом положительного подкрепления, благодаря которому у человека возникает стремление принимать препарат вновь и вновь. Чем сильнее способность препарата активировать механизм положительного подкрепления, тем выше риск злоупотребления. Способность препарата активировать механизм положительного подкрепления можно оценить на экспериментальной модели. Для этого лабораторным животным устанавливают внутривенные катетеры, через

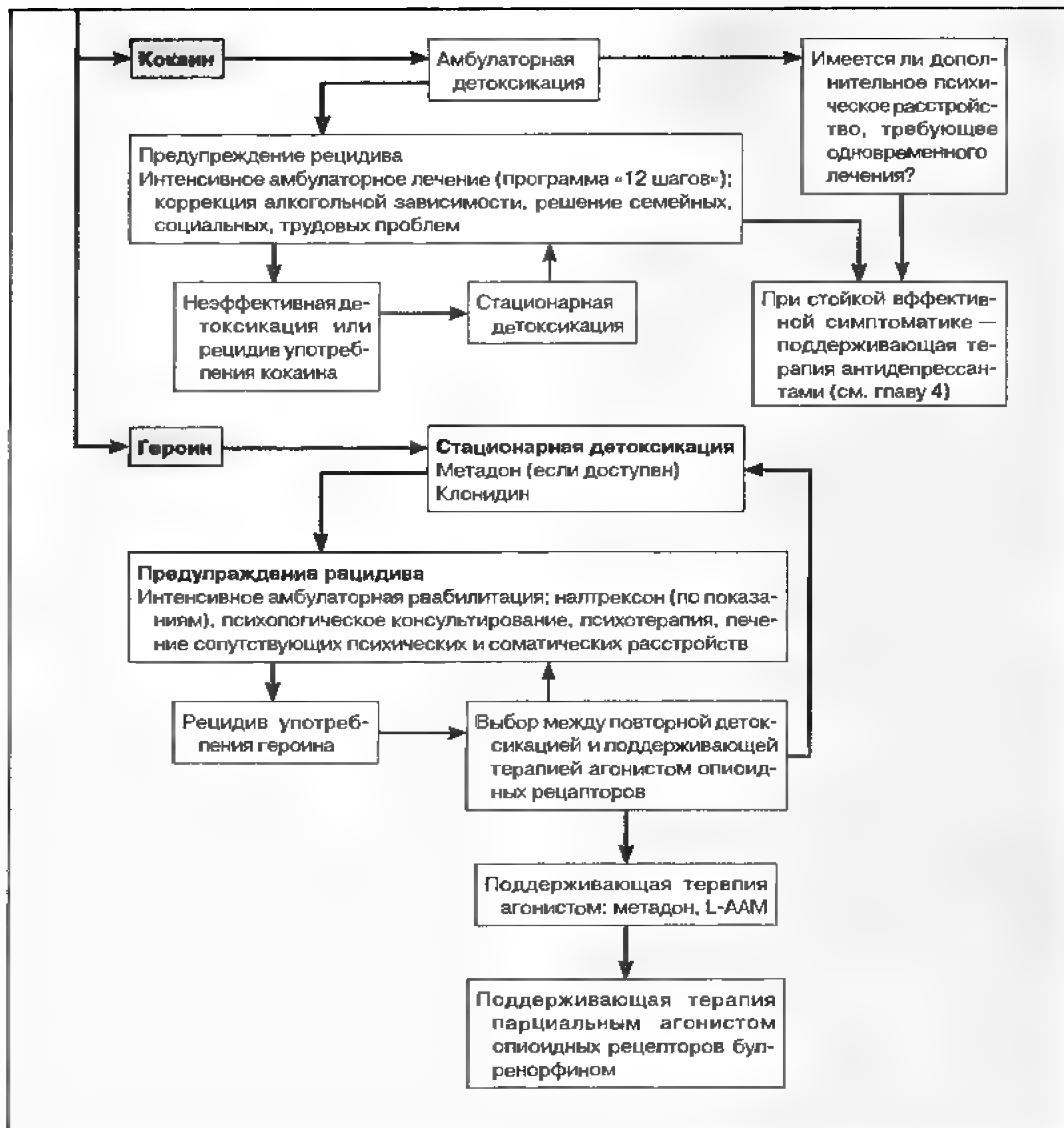


Рис. 8.1. Алгоритм лечения зависимости (окончание)

которые должно поступать вещество. Катетеры соединены с электрической помпой, работу которой животные могут регулировать через специальный рычаг. Как правило, такие животные, как крысы и обезьяны, стремятся к более интенсивному введению тех препаратов, которые вызывают зависимость и у человека, причем соотношение их активности оказывается примерно тем же. Таким образом, с помощью подобной экспериментальной модели можно оценивать способность препарата вызывать зависимость.

Подкрепляющие свойства препаратов связаны с их способностью повышать уровень дофамина в определенных областях мозга, особенно в *прилежащем ядре (ПЯ)*. Кокаин, амфетамин, этанол, опиоиды и никотин способны повышать уровень внеклеточного дофамина в ПЯ. С помощью микродиализа можно измерить уровень дофамина во внеклеточной жидкос-

Таблица 8.2. Множественные независимые факторы, влияющие на начало и продолжение употребления психоактивных веществ, развитие злоупотребления и зависимости

<i>«Агент» (психоактивное вещество)</i>	
Доступность	
Цена	
Степень очистки и активность	
Путь введения	
Разжевывание (всасывание через слизистую оболочку полости рта)	
Прием внутрь (всасывание в желудочно-кишечном тракте)	
Интраназальный	
Парентеральный (внутривенный, подкожный или внутримышечный)	
Ингаляционный	
Скорость наступления и прекращения эффекта (фармакокинетика) — определяется одновременно характером вещества и особенностями метаболизма человека	
<i>«Хозяин» (человек, употребляющий психоактивное вещество)</i>	
Наследственность	
Врожденная толерантность	
Скорость развития приобретенной толерантности	
Вероятность переживания интоксикации как удовольствия	
Психические симптомы	
Предшествующий опыт и ожидания	
Склонность к рискованному поведению	
<i>Среда</i>	
Социальные условия	
Взаимоотношения в социальных группах	
Влияние сверстников, ролевые модели	
Доступность других способов получения удовольствия или развлечений	
Возможности работы и образования	
Условно-рефлекторные стимулы: внешние факторы ассоциируются с приемом препарата после его повторного употребления в той же обстановке	

ти у крыс, свободно передвигающихся или принимающие наркотические препараты. Оказалось, что как при получении сладкой пищи, так и при возможности совершить половой акт в мозговых структурах отмечалось сходное увеличение содержания дофамина. Напротив, препараты, блокирующие дофаминовые рецепторы, как правило, вызывают неприятные ощущения (дисфорию); ни животные, ни люди самостоятельно не принимают этих препаратов повторно. Хотя причинно-следственные взаимоотношения между уровнем дофамина и эйфорией или дисфорией окончательно не установлены, в пользу такой связи свидетельствуют результаты исследования препаратов различных классов.

Вещества с быстрым действием чаще вызывают зависимость. Эффект, возникающий вскоре после приема такого вещества, вероятно, способен инициировать последовательность процессов, которые в конечном итоге ведут к утрате контроля над употреблением вещества. Время, за которое вещество достигает рецепторов в мозге, и его концентрация зависят от пути введения, скорости всасывания, особенностей метаболизма и способности проникать через гематоэнцефалический барьер. История кокаина наглядно демонстрирует, как может меняться способность одного и того же вещества вызывать зависимость при изменении его формы и пути введения. Употребление этого вещества начиналось с жевания листьев коки. При этом высвобождается алкалоид кокаин, который медленно всасывается через слизистую полости рта. В результате концентрация кокаина в мозге повышается очень медленно. Поэтому легкий психостимулирующий эффект при жевании листьев коки проявлялся постепенно. При этом за несколько тысяч лет применения листьев коки индейцами Анд случаи зависимости если и наблюдались, то крайне редко. В конце XIX века химики научились экстрагировать кокаин из листьев коки. Таким образом, стал доступен чистый кокаин. Появилась возможность принимать кокаин в высоких

дозах внутрь (при этом он всасывался в желудочно-кишечном тракте) либо вдыхать порошок в нос, чтобы он всосался слизистой полости носа. В последнем случае препарат действовал быстрее, а его концентрация в мозге была выше. В последующем раствор гидрохлорида кокаина стали вводить внутривенно, что вызывало более быстрое развитие эффекта. С каждым

таким продвижением достигался все более высокий уровень кокаина в мозге, и увеличивалась скорость начала действия, а вместе с этим увеличивалась и способность вещества вызывать зависимость. Очередное «достижение» в способах введения кокаина произошло в 1980-х годах и было связано с появлением так называемого «крэка». Крэк, который можно было очень дешево купить прямо на улице (за 1–3\$ за дозу), содержал алкалоид кокаина (свободное основание), который легко испарялся при нагревании. При вдыхании паров крэка достигался тот же уровень концентрации кокаина в крови, что и при его внутривенном введении. Легочный путь введения особенно эффективен из-за большой площади поверхности для всасывания препарата в кровь. Кровь с высоким содержанием кокаина возвращается в левые отделы сердца и оттуда попадает в большой круг кровообращения без разведения венозной кровью от других отделов. Таким образом, в артериальной крови создается более высокая концентрация препарата, чем в венозной. Благодаря этому препарат быстрее попадает в мозг. Именно этот путь введения кокаина предпочитают лица, злоупотребляющие никотином и марихуаной. Таким образом, вдыхание паров крэка быстрее вызовет зависимость, чем жевание листьев коки, употребление кокаина внутрь или вдыхание порошка кокаина.

Хотя особенности вещества очень важны, они не могут полностью объяснить, почему развиваются злоупотребление и зависимость. Большинство людей, пробуящих наркотик, не употребляют его повторно и тем более не становятся наркоманами. «Эксперименты» даже с веществами, обладающими сильным подкрепляющим эффектом (например, кокаином) приводят к развитию зависимости только в небольшом числе случаев (табл. 8.2). Развитие зависимости, таким образом, зависит и от двух других групп факторов — особенностей человека, употребляющего препарат, и обстоятельств его жизни.

Факторы, связанные с потребителем вещества («хозяином»)

Чувствительность людей к психоактивным веществам существенно варьирует. Когда разным людям вводится одна и та же доза вещества, то его концентрация в крови оказывается неодинаковой. Эти вариации по крайней мере частично объясняются генетически детерминированными различиями во всасывании, метаболизме и экскреции вещества, а также в чувствительности рецепторов, на которые оно воздействует. Одним из результатов этих различий является то, что действие вещества субъективно может также ощущаться по-разному. У людей очень трудно разделить влияние наследственности от влияния среды. Возможность оценить влияние этих факторов по отдельности дают исследования детей, которые были рано усыновлены и не имели контакта с биологическими родителями (Schuckit, 1992). Отмечено, что у биологических детей алкоголиков вероятность развития алкоголизма выше даже, если они были усыновлены людьми, не имеющими пристрастия к алкоголю. Однако исследование роли наследственных факторов при этом заболевании показывает, что у детей алкоголиков риск развития алкоголизма повышен, но предопределен на 100%. Эти данные свидетельствуют, что это полигенное (мультифакториальное) заболевание, развитие которого зависит от многих факторов. При исследовании однояйцевых близнецов, имеющих одинаковый набор генов, степень конкордантности по алкоголизму не достигает 100%, однако она значительно выше, чем у разнояйцевых близнецов. Один из биологических показателей, влияющих на развитие алкоголизма — врожденная толерантность к алкоголю. Исследования показывают, что у сыновей алкоголиков отмечается сниженная чувствительность к алкоголю по сравнению с молодыми людьми того же возраста (22 года), имеющими аналогичный опыт употребления алкогольных напитков (Schuckit et al., 1994). Чувствительность к алкоголю оценивалась с помощью исследования эффекта двух различных доз алкоголя на моторные функции и по субъективному ощущению интоксикации. При повторном обследовании этих мужчин через 10 лет оказалось, что у тех, кто был более толерантен (менее чувствителен) к алкоголю в возрасте 22 лет, в последующем чаще развивалась алкогольная зависимость. Хотя наличие толерантности повышало вероятность развития алкоголизма независимо

от семейного анамнеза, среди людей с положительным семейным анамнезом доля толерантных лиц была более высока. Конечно, врожденная толерантность к алкоголю еще не делает человека алкоголиком, но она существенно повышает вероятность развития этого заболевания.

Исследования показывают, что противоположное качество — устойчивость к развитию алкоголизма — также может иметь наследственный характер. Этанол с помощью алкоголь-дегидрогеназы превращается в ацетальдегид, который затем метаболизируется митохондриальной альдегиддегидрогеназой (АЛДГ2). Часто встречается мутация в гене АЛДГ2, из-за которой фермент может быть менее эффективным. Этот мутантный аллель особенно распространен среди населения Азии и приводит к накоплению ацетальдегида — токсичного продукта алкоголя. У носителей этого аллеля через 5–10 мин после употребления алкоголя возникает крайне неприятный прилив крови к лицу. Вероятность развития алкоголизма у этой категории людей меньше, но его риск полностью не устраняется. Встречаются люди с сильной мотивацией к употреблению алкоголя, которые стойчески переносят ощущение прилива ради того, чтобы испытать другие эффекты алкоголя — именно они могут становиться алкоголиками. Таким образом, развитие алкоголизма зависит не от одного гена, а от множества генетических факторов. Например, люди с унаследованной толерантностью к алкоголю и в силу этого склонные к развитию алкоголизма могут отказаться от употребления спиртных напитков. И наоборот, люди, у которых алкоголь вызывает прилив, могут продолжать злоупотреблять им.

Психические расстройства — другой важный фактор, влияющий на развитие зависимости. Некоторые препараты вызывают немедленное субъективное облегчение психических симптомов. Больные с тревогой, депрессией, инсомнией или некоторыми психологическими особенностями (например, застенчивостью) могут случайно обнаружить, что некоторые вещества приносят им облегчение. Однако это улучшение оказывается временным. При повторном употреблении у них развивается толерантность, а со временем — компульсивное, неконтролируемое употребление препаратов. Самолечение — один из путей попадания людей в подобную ловушку. Однако доля наркоманов, которые когда-то начинали с самолечения, остается неизвестной. Хотя психические расстройства часто выявляются у лиц, злоупотребляющих психоактивными веществами, которые обращаются за лечением, многие из этих симптомов развиваются уже после того, как человек начал злоупотреблять ими. В целом, вещества, вызывающие зависимость, продуцируют больше психических расстройств, чем облегчают.

Внешние факторы

Начало и продолжение употребления нелегальных психоактивных веществ в значительной степени зависит от влияния социальных норм и давления родителей. Иногда подростки принимают наркотик в знак протеста против власти родителей или воспитателей. В некоторых сообществах наркоманы и распространители наркотиков — ролевые модели, которые пользуются уважением и привлекательны для молодых людей. Важное значение также может иметь недоступность иных развлечений и возможностей получения удовольствия. Эти факторы особенно важны в сообществах с низким образовательным уровнем и высокой безработицей. Безусловно, эти факторы не являются единственными, но они потенцируют влияние других факторов, описанных в предыдущих разделах.

Фармакологические феномены

Хотя злоупотребление и зависимость — исключительно сложные состояния, проявления которых зависят от многих обстоятельств, для них характерен ряд общих фармакологических феноменов, которые возникают независимо от социальных и психологических факторов. Во-

первых, они характеризуются изменением реакции организма на повторное введение вещества. Толерантность — наиболее частая вариант изменения реакции при повторном введении одного и того же вещества. Ее можно определить как уменьшение реакции на вещество при его повторном введении. При применении достаточно чувствительных методик оценки действия вещества развитие толерантности к некоторым его эффектам можно заметить уже после введения первой дозы. Таким образом, вторая доза, даже если ее вводят всего через несколько дней, будет вызывать несколько меньший эффект, чем первая. Со временем может развиться толерантность даже к высоким дозам вещества. Например, у человека, ранее никогда не применявшего диазепам, этот препарат обычно вызывает седативный эффект в дозе 5–10 мг. Но тех, кто принимал его повторно для получения определенной разновидности «кайфа», может развиваться толерантность к дозам в несколько сотен миллиграммов, а в некоторых документированных случаях отмечена толерантность к дозам, превышающим 1000 мг в сутки.

К некоторым эффектам психоактивных веществ толерантность возникает быстрее, чем к другим их эффектам. Так, при введении опиоидов (например героина) быстро развивается толерантность к эйфории, и наркоманы вынуждены повышать дозу, чтобы «поймать» этот ускользающий «кайф». Напротив, толерантность к действию опиоидов на кишечник (ослабление моторики, запоры) развивается очень медленно. Диссоциация между толерантностью к эйфорогенному действию и действием на жизненно важные функции (например, дыхание или артериальное давление) может быть причиной трагических последствий, в том числе летального исхода. Среди подростков довольно распространено злоупотребление седативными средствами, такими как барбитураты или метаквалон. При повторном введении для того, чтобы испытать состояние опьянения и сонливости, ощущаемого ими как «кайф», им необходимо принимать все более высокие дозы. К несчастью, толерантностью к этому действию седативных средств развивается быстрее, чем к действию этих веществ на жизненно важные ствольные функции. Это означает, что терапевтический индекс (соотношение дозы, вызывающей токсический эффект, и дозы, вызывающей желательный эффект) снижается. Поскольку принимавшаяся ранее доза больше не вызывает ощущение «кайфа», эти молодые люди увеличивают дозу, выходя за пределы безопасного диапазона. И при очередном повышении могут достигнуть дозы, которая подавляет жизненно важные функции, что приведет к внезапному падению артериального давления или угнетению дыхания. В результате такой передозировки может наступить летальный исход.

«Ятрогенное пристрастие». Этот термин применяют в тех ситуациях, когда у пациентов формируется пристрастие к назначенному им препарату, и они начинают употреблять его в чрезмерной дозе. Подобная ситуация наблюдается сравнительно редко, если учесть, сколь велико число пациентов, которые принимают препараты, способные вызвать толерантность и физическую зависимость. Примером могут служить пациенты с хронической болью, которые принимают препарат чаще, чем было предписано врачом. Если лечащий врач выписывает ограниченное количество препарата, то пациенты могут без его ведома обращаться к другим врачам, а также в учреждения, оказывающие экстренную медицинскую помощь, — в надежде получить дополнительное количество препарата. Из-за опасений перед развитием пристрастия многие врачи неоправданно ограничивают выписку некоторых препаратов и тем самым обрекают пациентов, например, страдающих болевыми синдромами, на ненужные страдания. Развитие толерантности и физической зависимости — неизбежное следствие хронического лечения опиоидами и некоторыми другими препаратами, но толерантность и физическая зависимость сами по себе еще не означают развития пристрастия.

Зависимость как заболевание головного мозга

Постоянное введение веществ, вызывающих зависимость, приводит к стойким изменениям в поведении, имеющими произвольный условно-рефлекторный характер и сохраняющимися

в течение длительного времени, даже при полном воздержании (O'Brain et al., 1992). Эти условно-рефлекторные реакции или индуцированные психоактивным веществом следы памяти могут играть роль в развитии рецидивов компульсивного употребления препарата. Wickler (1973) первым привлек внимание к роли условного рефлекса при формировании зависимости. В ряде исследований изучены нейрохимические изменения (Kalivas, Duffy, 1990), а также изменения на уровне транскрипции генов (Nestler, Aghajanian, 1997), связанные с длительным введением психоактивных веществ. Результаты этих исследований не только углубляют понимание природы зависимости, но и открывают новые возможности для ее лечения (O'Brien, 1997) и развития терапевтических подходов, аналогичных тем, что используются при других хронических заболеваниях.

СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ УЩЕРБ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

В настоящее время в США наиболее важные клинические проблемы вызывают четыре вещества — никотин, этиловый спирт, кокаин и героин. Только в США от никотина, содержащегося в табачном дыме, в год гибнет 450 000 людей. По некоторым данным, в год умирают также до 50 000 некурящих лиц, пассивно подвергающихся действию табачного дыма. Таким образом, никотин — наиболее серьезная проблема здравоохранения. За один год в США алкоголизм наносит обществу экономический ущерб в 100 миллиардов долларов и уносит жизни 100 000 людей, из которых 25 000 гибнут в дорожно-транспортных происшествиях. Нелегальные наркотики, такие как героин и кокаин, хотя их употребление нередко связано с ВИЧ-инфицированием и криминалом, реже являются причиной летального исхода — на их долю приходится 20 000 случаев в год. Тем не менее экономический и социальный ущерб, наносимый употреблением нелегальных наркотиков, огромен. Правительство США ежегодно выделяет примерно 140 миллиардов долларов на программу «Война наркотикам», причем примерно 70% этой суммы идет на различные правовые мероприятия (например, на борьбу с их распространением).

В данной главе основные категории психоактивных веществ рассматриваются отдельно. Наркоманы часто оказывают предпочтение одному из этих веществ, ориентируясь в том числе и на его доступность. Но нередко они прибегают и к комбинации препаратов из разных групп. Алкоголь — широко распространенное вещество, которое комбинируют практически со всеми другими группами психоактивных веществ. Некоторые сочетания заслуживают особого упоминания из-за синергизма действия комбинируемых веществ. Примером может быть комбинация героина и кокаина (так называемый «speedball» — «быстрый мяч»), которая рассмотрена в разделе, посвященном опиоидной зависимости. Осматривая больного с признаками передозировки или абстинентного синдрома, врач должен учесть возможность комбинации, поскольку каждый из препаратов может требовать специфической терапии. Примерно 80% алкоголиков и даже еще более высокий процент лиц, употребляющих героин, являются также курильщиками. В этих случаях лечение должно быть направлено на оба вида зависимости. Клиницист прежде всего должен проводить лечебные мероприятия по поводу наиболее актуальной проблемы, какой обычно является алкогольная, героиновая или кокаиновая зависимость. Тем не менее, проводя курс лечения, следует уделить внимание и коррекции сопутствующей никотиновой зависимости. Нельзя игнорировать серьезную зависимость от никотина только потому, что основная проблема заключается в злоупотреблении алкоголем или героином.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЗАВИСИМОСТИ

Никотиновая зависимость

Клинические проявления. Вопрос о никотине как основном компоненте табачного дыма, вызывающим зависимость, был в центре общественного внимания в течение всего минувшего десятилетия. Накоплены клинические и экспериментальные данные, указывающие, что никотин удовлетворяет всем критериям вещества, вызывающего зависимость. FDA присвоила себе право регулировать распространение никотина как вещества с частично установленной способностью вызывать зависимость, хотя это по-прежнему служит предметом вопроса судебного разбирательства.

Никотин вызывает сложный эффект, ради которого он спонтанно потребляется животными и людьми. Общеизвестно, что это наиболее важное вещество, вызывающее зависимость, поскольку именно зависимость от никотина приводит к курению, которое, в свою очередь, является наиболее частой в США потенциально предотвращаемой причиной смерти. Никотиновая зависимость может быть крайней стойкой, о чем свидетельствуют частые неудачи при попытке бросить курить. Хотя более 80% курильщиков выражают желание бросить курить, ежегодно только 35% из них предпринимают реальные попытки, и только менее 5% оказываются в состоянии самостоятельно бросить курить (APA, DSM-IV, 1994). Никотиновая зависимость — переменное состояние: некоторые много курящие лица способны быстро бросить курить, тогда как другие, несмотря на опасные осложнения (например, эмфизему легких с тяжелой одышкой), продолжают компульсивное курение.

Как и при других формах зависимости, развитие никотиновой зависимости определяется множеством факторов — нет какого-либо простого универсального объяснения для каждого случая. Никотин сам по себе обладает позитивно-подкрепляющим действием. Наркоманы сравнивают его действие с эффектом психостимуляторов, таких как кокаин или амфетамин, хотя оно оказывается не столь сильным. Напротив, большинство алкоголиков и лиц, злоупотребляющих героином, которые также курят, сообщают, что им тяжелее избавиться от курения, чем от других пристрастий. В то время как эпизодическое потребление алкоголя или кокаина встречается довольно часто, подавляющее большинство лиц с никотиновой зависимостью курит регулярно, и лишь менее 10% курильщиков выкуривает небольшое количество сигарет (меньше 5 в день), чтобы избежать развития зависимости.

Никотин легко всасывается через кожу, слизистые и поверхность легких. При легочном пути введения эффект со стороны ЦНС проявляется уже через 7 с. Каждая затяжка оказывает отдельное подкрепляющее действие. Таким образом, если при 10 затяжках на одну сигарету и при выкуривании одной пачки сигарет в день привычка к курению получает примерно 200 подкреплений в день. Определенное время, ситуация, ритуал приготовления к курению при повторении условно-рефлекторно ассоциируются с эффектом никотина.

Никотин оказывает одновременно и стимулирующий, и расслабляющий эффекты. Курильщик ощущает прилив сил и расслабление некоторых мышц. Никотин активирует систему положительного подкрепления в мозге, основанную на связях

вентральной покрышки с прилежащим ядром. После инъекций никотина в прилежащем ядре у крыс повышается внеклеточный уровень дофамина. Никотин действует и на другие системы, влияя на уровень эндогенных опиоидов и кортикостероидов.

Со временем возникают признаки толерантности, выражающиеся в ослаблении субъективных ощущений при повторном употреблении никотина. Курильщики обычно сообщают, что первая утренняя сигарета после ночного воздержания оказывает на них наиболее выраженное освежающее действие. Когда человек вновь начинает курить после некоторого периода воздержания, то чувствительность к действию никотина восстанавливается, и у него может даже возникнуть тошнота, если он сразу же возвращается к прежней дозе. У впервые начавших курить тошнота может развиваться даже при низкой концентрации никотина в крови, тогда как курильщики со стажем испытывают тошноту, когда концентрация никотина превышает их привычный для них уровень.

Негативное подкрепление связано с облегчением, которое испытывает индивидум в связи с прекращением неприятного ощущения. В некоторых случаях никотиновой зависимости курят, чтобы избежать абстинентных симптомов, поскольку императивная потребность курить может возникать при падении уровня никотина в крови. Некоторые курильщики даже просыпаются среди ночи, чтобы выкурить сигарету, вероятно, чтобы облегчить абстинентные симптомы, которые возникают на фоне низкого уровня в крови никотина и прерывают сон. Если уровень никотина в крови искусственно поддерживается с помощью медленной внутривенной инфузии, число выкуриваемых сигарет и число затяжек уменьшаются (Russel, 1987). Таким образом, люди могут курить, чтобы поддержать подкрепляющий эффект никотина или избежать болезненных ощущений, связанных с никотиновой абстиненцией либо, что более вероятно, из-за комбинации этих причин. Симптомы никотиновой абстиненции представлены в табл. 8.3.

Нередко наблюдается сочетание угнетенного настроения (вследствие дистимии или другого аффективного расстройства) с никотиновой зависимостью, однако остается неизвестным, предрасполагает ли депрессия к началу курения или она возникает как следствие никотиновой зависимости. По некоторым данным, подростки с депрессивной симптоматикой чаще становятся зависимыми от никотина. Депрессия существенно усиливается в период воздержания от курения — это называют одной из причин рецидива. На связь курения с депрессией указывает обнаружение у неникотинового компонента табачного дыма способности тормозить ак-

Таблица 8.3. Проявления никотинового абстинентного синдрома

Раздражительность, нервозность, враждебность
Тревога
Дисфория или угнетенное настроение
Нарушение концентрации внимания
Беспокойство
Снижение частоты сердечных сокращений
Повышение аппетита или увеличение веса

тивность моноаминоксидазы (МАО-В) (Fowler et al., 1996). Степень торможения ферментативной активности меньше, чем у антидепрессантов-ингибиторов МАО, но она может быть достаточной, чтобы вызвать антидепрессивный (и возможно антипаркинсонический) эффект. Таким образом, курильщики со склонностью к депрессии могут себя лучше чувствовать при курении, что затрудняет отказ от него.

Фармакотерапия. Детоксикация. В качестве заместительной терапии никотин может быть назначен в виде кожного пластыря, жевательной резинки или назального спрея. Эти средства способны облегчить симптомы никотиновой абстиненции, в результате пациенту бывает проще отказаться от курения. Тем не менее нередко наблюдаются рецидивы, особенно в первые 6 месяцев.

Концентрация никотина в крови весьма варьирует в зависимости от пути введения этого вещества, но ни один из них не обеспечивает столько высокого пика концентрации в артериальной крови, как при курении (Benowitz et al., 1988). Поэтому подкрепляющий эффект у этих лекарственных форм никотина меньше. С другой стороны, благодаря этому при применении этих форм никотина риск развития зависимости минимален, так как они не приводят к ощущению «кайфа». Тем не менее, эти препараты способны подавлять симптомы никотиновой абстиненции. Курильщики могут постепенно замещать курение альтернативными путями введения никотина и постепенно снижать суточную дозу никотина, не испытывая абстинентных симптомов. С помощью этих методов многие курильщики оказываются способными бросить курить, но спустя несколько недель или месяцев большинство из них возобновляет курение. В сравнении с плацебо заместительная терапия препаратами никотина оказывается значительно более эффективной в первые 6 недель, но со временем этот эффект уменьшается. Более длительные исследования никотиновых пластырей и жевательных резинок с никотином показывают их небольшое, но статистически значимое преимущество над плацебо при продолжительности воздержания 6 и 12 месяцев.

Ослабление влечения. В 1997 году FDA одобрила применение бупропиона в качестве средства для ослабления влечения к никотину. Регистрация нового показания к применению препарата, который уже применялся в качестве антидепрессанта, была основана на результатах двойных слепых испытаний, продемонстрировавших способность бупропиона уменьшать влечение и облегчать переносимость никотиновой абстиненции. Согласно рекомендуемой схемы, прием бупропиона начинают за неделю до момента предполагаемого прекращения курения. В первые три дня принимают 150 мг один раз в день, затем 2 раза в день. После 1-й недели дополнительно назначается никотиновый пластырь, чтобы облегчить абстинентные симптомы, а прием бупропиона комбинируют с поведенческой терапией, чтобы уменьшить риск рецидива. Однако исследований долговременной эффективности подобной комбинированной терапии не проводилось.

Проведенные исследования показывают, что при прекращении курения с помощью пластыря или жевательной резинки с никотином подтвержденное воздержание через 12 мес отмечено в 20% случаев. Это более низкие показатели эффективности лечения, чем при других вариантах зависимости. Низкая эффективность частично объясняется необходимостью достижения полного воздержания. Если бывший курильщик «сорвется» и попробует курить «по чуть-чуть», то обычно быстро возвратится к прежнему уровню зависимости. Таким образом, критерием успеха может быть только полное воздержание. Комбинированное использование поведенческой и медикаментозной терапии может быть наиболее перспективным направлением.

Комбинированная зависимость. Курение весьма распространено среди лиц, зависимых от алкоголя, кокаина или героина. Поскольку никотин — легальное вещество, многие программы лечения зависимости в прошлом игнорировали никотиновую зависи-

мость и концентрировали внимание главным образом на алкоголе или нелегальных наркотиках. В последние годы в стационарах начали борьбу с курением, побуждая госпитализированных больных отказаться от курения с помощью пластырей с никотином. Эта мера может быть прекрасной возможностью начать лечение никотиновой зависимости, даже если это требует одновременной коррекции других форм зависимости. Те же принципы можно приложить и к пациентам, проходящим амбулаторное лечение по поводу зависимости от тех или иных веществ. Никотиновая зависимость, оказывающая разрушительное действие, не должна игнорироваться. Лечение может быть начато с коррекции наиболее острых проблем, но внимание больных нужно обращать и на никотиновую зависимость, корригируя ее с помощью вышеуказанной комбинации средств.

СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ЦНС

Алкоголь

Применение этилового спирта, приготовляемого путем ферментации сахара, крахмала или других углеводов, имеет долгую историю. Практически все люди, выросшие в западной культуре, пробовали спиртные напитки, причем значительная часть пробовавших считают этот опыт приятным. Примерно 70% взрослых американцев хотя бы эпизодически употребляют алкоголь, а 5–10% мужчин и 3–5% женщин на том или ином этапе жизни становятся алкоголиками. Алкоголь относится к средствам, угнетающим ЦНС, поскольку оказывает седативный эффект и вызывает сонливость. Тем не менее, первоначальный эффект алкоголя, особенно в низких дозах, часто имеет стимулирующий характер, вероятно за счет подавления тормозных систем. Добровольцы, испытывавшие только седативный эффект после приема алкоголя, не возвращались к нему при свободном выборе (DeWit et al., 1989). Сравнительно недавно показано, что алкоголь усиливает действие тормозного медиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) на определенную субпопуляцию ГАМК-рецепторов (Harris et al., 1992). Кроме того, этанол способен повышать активность дофаминергических нейронов вентральной покрышки, проецирующихся на прилежащее ядро, что приводит к увеличению уровня внеклеточного дофамина в вентральном стриатуме. Эта активация может быть опосредована через ГАМК-рецепторы и подавление тормозных вставочных нейронов. Показано, что этот эффект закрепляется по мере того, как крыс обучают получать алкоголь. При этом уровень дофамина в области прилежащего ядра увеличивается, как только крыс помещают в клетку, где ранее они получали алкоголь (Weiss et al., 1993). Таким образом, один из фармакологических эффектов алкоголя — повышение уровня внеклеточного дофамина в прилежащем ядре — аналогичен действию и других веществ, вызывающих зависимость — кокаина, героина, никотина.

Имеются данные и о вовлеченности эндогенной опиоидной системы в подкрепляющее действие алкоголя. В серии экспериментов показано, что животные, обученные получать алкоголь, перестают предпринимать необходимые для этого действия после введения антагонистов опиоидных рецепторов налоксона или налтрексона. Эти данные соответствуют результатам, полученным недавно и при исследовании алко-

ликов — на фоне введения длительно действующего антагониста опиоидных рецепторов налтрексона ощущение эйфории при приеме алкоголя ослабляется (Volpicelli et al., 1992). Прием алкоголя в лаборатории вызывает значительное увеличение уровня периферического бета-эндорфина только у добровольцев, имевших в семейном анамнезе случаи алкоголизма (Gianoulakis et al., 1992). Имеются данные и о вовлечении серотонинергической системы в обеспечение подкрепляющего эффекта алкоголя (Naranjo, 1994). Возможно, что алкоголь, достигая ЦНС в относительно высокой концентрации и влияющий на текучесть клеточной мембраны, способен оказывать воздействие на несколько нейромедиаторных систем. Соответственно, могут существовать несколько механизмов развития эйфории и зависимости.

Алкоголь ослабляет память на недавние события и в высокой концентрации вызывает «провалы» в памяти, когда из памяти выпадают обстоятельства и действия в период интоксикации. Механизм влияния на память неясен, но, как показывает опыт, сообщения больных о причинах употребления алкоголя и их действиях в состоянии опьянения не соответствуют действительности (Mello, 1973). Алкоголики часто утверждают, что они пьют для того, чтобы облегчить тревогу и депрессию. Тем не менее, наблюдения показывают, что обычно они становятся все более дисфоричными по мере увеличения выпитой дозы (Mendelson, Mello, 1979), что противоречит приведенному выше объяснению.

Клинические проявления. Легкую алкогольную интоксикацию испытали практически все люди, но ее проявления крайне индивидуальны. У некоторых людей отмечается только нарушение координации движений и сонливость. Другие становятся возбужденными и словоохотливыми. По мере увеличения концентрации алкоголя в крови нарастает седативный эффект вплоть до развития комы. При очень высокой концентрации алкоголя наступает летальный исход. Первоначальная чувствительность (врожденная толерантность) к алкоголю существенно варьирует и коррелирует с наличием в семейном анамнезе случаев алкоголизма (Schuckit et al., 1994). Человек с низкой чувствительностью к алкоголю может переносить большие дозы даже при первом употреблении, при этом не возникают нарушения координации или другие симптомы опьянения. Как уже указывалось, именно такие люди предрасположены к развитию в последующем алкоголизма. При повторном употреблении толерантность может постепенно возрастать (приобретенная толерантность), поэтому даже при высоком уровне алкоголя в крови (300–400 мг/дл) алкоголики не выглядят пьяными. Однако летальная доза не возрастает пропорционально толерантности к седативному эффекту, и таким образом, безопасный диапазон доз (терапевтический индекс) сужается.

При запойном употреблении алкоголя развивается не только приобретенная толерантность, но и неизбежно возникает физическая зависимость. Человек вынужден опохмеляться по утрам, чтобы восстановить уровень алкоголя в крови, который упал за счет того, что значительная часть алкоголя метаболизировалась за ночь. Со временем подобные лица могут просыпаться среди ночи и выпивать, чтобы избежать беспокойства, вызванного низким уровнем алкоголя. Алкогольный абстинентный синдром (табл. 8.4), как правило, зависит от средней суточной дозы и обычно купируется введением алкоголя. Абстинентные симптомы наблюдаются часто, но, как правило, они сами по себе не бывают тяжелыми и не угрожают жизни, если не присоединяются

Таблица 8.4. Проявления алкогольного абстинентного синдрома

Повышенная тяга к алкоголю
Тремор, раздражительность
Тошнота
Нарушения сна
Тахикардия, артериальная гипертензия
Потливость
Галлюциноз
Эпилептические припадки (12–48 часов после последнего употребления алкоголя)
Делирий (редко наблюдается при неосложненном абстинентном синдроме)
Резкое возбуждение
Спутанность сознания
Зрительные галлюцинации
Лихорадка, тахикардия, профузное потоотделение
Тошнота, диарея

другие проблемы, например, инфекция, травма, нарушение питания или электролитного баланса. В подобных ситуациях может возникать белая горячка (*delirius tremens*) (табл. 8.4).

Алкоголь вызывает перекрестную толерантность к другим седативным и снотворным средствам, например, бензодиазепинам. Это означает, что доза бензодиазепинов для облегчения тревоги у алкоголиков должна быть выше, чем у непьющих людей. Однако при комбинации алкоголя с бензодиазепином суммарный эффект более опасен, чем эффект каждого из препаратов по отдельности. Бензодиазепины сами по себе относительно безопасны при передозировке, но в комбинации с алкоголем они могут быть причиной летального исхода.

При хроническом употреблении алкоголя и других средств, угнетающих ЦНС, может развиваться депрессия (McLellan et

al., 1979), причем риск самоубийства среди алкоголиков едва ли не самый высокий по сравнению с другими категориями больных. При нейропсихологическом обследовании алкоголиков в трезвом состоянии выявляются когнитивные нарушения, которые обычно уменьшаются через несколько недель или месяцев воздержания (Grant, 1987). Более тяжелые нарушения памяти на недавние события связаны со специфическим повреждением мозга, вызванным дефицитом питания, особенно недостаточным поступлением тиамина. Алкоголь оказывает токсическое действие на многие системы организмы и легко проникает через плацентарный барьер, вызывая алкогольный синдром плода — одну из самых частых причин умственной отсталости.

Фармакотерапия. Детоксикация. Алкогольный абстинентный синдром — потенциально летальное состояние. По поводу легких проявлений алкогольной абстиненции больные обычно не обращаются к врачу, но в тяжелых случаях необходимо общее обследование, выявление и коррекция водно-электролитных нарушений, дефицита витаминов, особенно введение тиамина в высокой дозе (начальная доза 100 мг в/м). Для уменьшения симптомов абстиненции вводят также седативные средства, имеющие перекрестную толерантность с алкоголем. Ввиду возможного повреждения печени следует использовать бензодиазепины короткого действия, например, оксазепам, который назначают в дозах, достаточных для предупреждения или уменьшения симптомов, указанных в табл. 8.4. У большинства алкоголиков лечение оксазепамом целесообразно начинать с дозы 30–45 мг 4 раза в день с дополнительным приемом 45 мг на ночь. В последующем дозу корригируют в зависимости от тяжести состояния. Препарат постепенно отменяют в течение 5–7 дней. После проведения обследования неосложненную алкогольную абстиненцию можно эффективно купировать

в амбулаторных условиях (Hyashida et al., 1989). При выявлении соматических осложнений или анамнестических указаний на эпилептические припадки показана госпитализация. Для предупреждения или обратного развития нарушений памяти необходимо восполнение дефицита питания и витаминов, прежде всего тиамина.

Предупреждение рецидива. Детоксикация — только первый шаг на пути к выздоровлению. Целью долгосрочного лечения является полное воздержание — это обеспечивается преимущественно поведенческими методами. Возможности лекарственных препаратов в облегчении этого процесса в настоящее время тщательно изучаются.

Дисульфирам. Дисульфирам блокирует метаболизм алкоголя, что приводит к накоплению ацетальдегида, вызывающего субъективно неприятное ощущение прилива вскоре после приема алкоголя. Знание о возможности развития этой реакции помогает больному удерживаться от употребления алкоголя. Хотя дисульфирам вполне эффективен с фармакологической точки зрения, его клиническую эффективность не удалось продемонстрировать в клинических испытаниях. На практике многие пациенты прекращают прием препарата, либо потому, что хотят возобновить прием алкоголя, либо из-за того, что, по их мнению, более не нуждаются в препарате, чтобы оставаться трезвыми. Дисульфирам по-прежнему используют в сочетании с поведенческими методиками, добровольными или принудительными, имеющими целью убедить ежедневно принимать препарат. По-видимому, в отдельных случаях препарат полезен.

Налтрексон. Другой препарат, применяемый как вспомогательное средство при лечении алкоголизма, — налтрексон. Впервые опиоидные антагонисты были применены при опиоидной зависимости. Блокируя опиоидные рецепторы, они ослабляют действие героина и других опиоидов. В последующем налоксон (опиоидный антагонист короткого действия) и налтрексон были опробованы на экспериментальной модели алкогольной зависимости. Эта модель создана на крысах, которых приучили пить алкоголь, чтобы избежать ударов электрического тока по лапам. Другую модель создавали с помощью отбора особей, имевших склонность к алкоголю, который проводили на протяжении нескольких поколений. Отмечено, что некоторые приматы легче обучаются выбирать алкоголь в тесте на свободный выбор — у этих животных оценивали действие антагонистов опиоидных рецепторов. Как налоксон, так и налтрексон ослабляли или блокировали склонность к употреблению алкоголя на этих экспериментальных моделях. В других исследованиях было показано, что алкоголь активирует эндогенную опиоидную систему. Блокада опиоидных рецепторов предупреждает повышение уровня дофамина в прилежащем ядре, вызываемое употреблением алкоголем, — то есть работу того механизма, с которым предположительно связан подкрепляющий эффект алкоголя.

Таким образом, эти экспериментальные данные послужили основой для последующих клинических испытаний налтрексона у алкоголиков, которых лечили по однодневной программе в условиях стационара. Налоксон — опиоидный антагонист короткого действия — плохо всасывается при приеме внутрь. В отличие от него, налтрексон довольно хорошо всасывается из кишечника и имеет высокое сродство к опиоидным рецепторам, а продолжительность его действия в мозге достигает 72 ч. В первоначальном контролируемом клиническом испытании (Volpicelly et al., 1990, 1992) было показано, что по сравнению с плацебо налтрексон в большей степени блокирует некоторые из подкрепляющих эффектов алкоголя и уменьшает влечение к алкоголю.

В этом же исследовании было показано, что у алкоголиков, принимавших налтрексон, значительно реже возникали рецидивы, чем у лиц, принимавших плацебо. Эти результаты были подтверждены другими исследователями (O'Malley et al., 1992), и в 1995 г. FDA одобрило применение налтрексона для лечения алкоголизма. Тем не менее, было подчеркнуто, что алкоголизм — сложное заболевание, и налтрексон лучше применять в рамках комплексной реабилитационной программы. У некоторых больных препарат помогает значительно уменьшить влечение и ослабить действие алкоголя, если пациент «срывается» и вновь начинает его употреблять. Лечение должно продолжаться не менее 3–6 месяцев, при этом регулярность приема препарата необходимо контролировать.

Акампростат — производное гомотаурина, способное также оказать помощь в лечении алкоголизма. Эффективность препарата была доказана на некоторых экспериментальных моделях алкоголизма и в двойных слепых клинических испытаниях. По экспериментальным данным акампростат действует на ГАМКергическую систему, ослабляя посталкогольную гиперчувствительность, а также является антагонистом NMDA-рецепторов. Остается неясным, почему это действие полезно в данной ситуации, и с ним ли связан клинический эффект препарата. В большом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании акампростат оказал статистически более значимый эффект, чем плацебо. Препарат уже зарегистрирован в нескольких европейских странах. Важно отметить, что акампростат имеет совершенно иной механизм действия, чем налтрексон, что позволяет надеяться на возможность суммации их эффекта при комбинированном применении.

Бензодиазепины

Бензодиазепины относятся к тем лекарственным средствам, которые особенно широко применяют повсюду в мире. Главным образом их используют для лечения тревожных расстройств и инсомнии (см. главы 3 и 7). Несмотря на широкое применение, целенаправленное злоупотребление бензодиазепинами встречается сравнительно редко. На сегодняшний день существуют противоречивые данные о развитии толерантности к терапевтическому действию бензодиазепинов и возникновении абстинентного синдрома при внезапном прекращении их приема. Если бензодиазепин принимают в течение нескольких недель, то толерантность развивается лишь у небольшой части больных, в связи с этим не возникает проблемы с прекращением приема препарата, если потребность в его применении отпала. При приеме препарата в течение нескольких месяцев доля больных, у которых развилась толерантность, увеличивается, а при снижении дозы или отмене препарата может возникать абстинентный синдром (табл. 8.5). В то же время трудно отличить абстинентный синдром от повторного появления симптомов тревоги, по поводу которых и были назначены бензодиазепины. Некоторые больные со временем повышают дозу принимаемого препарата, так как у них развивается толерантность к его седативному действию. Многие пациенты и их врачи, тем не менее, полагают, что анксиолитическое действие препаратов сохраняется даже после развития толерантности к седативному эффекту. Более того, эти пациенты продолжают принимать препарат в течение многих лет, следуя врачебным указаниям, и при этом не возникает потребности в увеличении дозы, а сами они

способны эффективно функционировать до тех пор, пока продолжают прием бензодиаземина. Таким образом, остается неясным, развивается ли толерантность к анксиолитическому действию бензодиазепинов (Lader, File, 1987). По некоторым данным, выраженная толерантность развивается не ко всем эффектам бензодиазепинов, поскольку неблагоприятное влияние на память, возникающее при «остром» введении препарата, воспроизводится и у пациентов, принимавших бензодиазепины годами (Lucki et al., 1986). Американская психиатрическая

ассоциация сформировала экспертный комитет для разработки рекомендаций по правильному применению бензодиазепинов (Benzodiazepine Task Force APA, 1990). Перемежающее использование — только при появлении соответствующих симптомов — предупреждает развитие толерантности и, следовательно, предпочтительнее, ежедневного применения. Поскольку пациенты с алкогольной или иной зависимостью в анамнезе имеют более высокий риск развития злоупотребления бензодиазепинами, у этой категории больных следует избегать назначения бензодиазепинов на постоянной основе.

Только немногочисленная часть пациентов, принимающих бензодиазепины по медицинским показаниям, начинает злоупотреблять этими средствами. Вместе с тем встречаются лица, преднамеренно принимающие бензодиазепины для получения «кайфа». Среди людей, злоупотребляющих бензодиазепинами, наибольшей популярностью пользуются препараты с быстрым началом действия (например, диазепам или альпразолам). Эти лица иногда симулируют заболевания и вынуждают врачей выписывать препарат либо получают его по нелегальным каналам. В большинстве крупных городов у нелегальных распространителей можно приобрести бензодиазепины по 1–2 доллара за таблетку. При бесконтрольном приеме доза препаратов может достигать весьма значительных величин, что сопровождается развитием толерантности к их седативному эффекту. Так, диазепам обычно прописывают больным в дозе 5–20 мг/сут, тогда как лица, злоупотребляющие препаратом, принимают его в дозе до 1000 мг/сут и при этом не испытывают существенного седативного эффекта.

Лица, злоупотребляющие бензодиазепинами, могут комбинировать их с другими препаратами для получения желаемого эффекта. Например, нередко они принимают диазепам через 30 мин после приема метадона; в результате они испытывают «кайф», которого невозможно достигнуть с помощью одного из препаратов. Хотя встречаются случаи, когда нелегально применяемый бензодиазепин является основным препаратом, чаще всего он используется лицами, зависимыми от других веществ, с целью ослабления побочных эффектов их основного вещества или абстинентного синдрома при прекращении его введения. Так, больные с кокаиновой зависимостью часто принимают диазепам, чтобы облегчить раздражительность и возбуждение, вызываемые кокаином, а лица с опиоидной зависимостью применяют диазепам и другие бензодиазепины для облегчения абстинентного синдрома, если им не удастся вовремя раздобыть препарат, который они предпочитают.

Таблица 8.5. Проявления абстинентного синдрома при отмене бензодиазепинов

Тревога, возбуждение
Повышенная чувствительность к свету и звукам
Парестезии, необычные ощущения
Мышечные спазмы
Миоклонические подергивания
Расстройство сна
Головокружение
Эпилептические припадки
Делирий

Медикаментозное вмешательство. Если пациенты, длительно принимающие бензодиазепины по назначению врача, пожелают прекратить лечение, процесс постепенного снижения дозы может занять несколько месяцев. Детоксикацию в этом случае можно проводить амбулаторно; при этом могут возникать симптомы, указанные в табл. 8.5, но в большинстве случаев они бывают достаточно легкими. Если вновь усилятся проявления тревоги, то можно воспользоваться небензодиазепиновыми средствами, например, буспироном, но он обычно уступает по эффективности бензодиазепинам у этой категории больных. Некоторые специалисты рекомендуют на период детоксикации перевести больного на бензодиазепин длительного действия, например, клоназепам. В подобной ситуации рекомендуют и другие препараты, например, антиконвульсанты карбамазепин и фенobarбитал. Контролируемые исследования, которые бы сравнивали эффективность различных методов лечения, не проводились. Поскольку больные, которые в течение многих лет принимали низкие дозы бензодиазепинов, обычно не отмечают побочных эффектов, врач и пациент должны совместно решить, имеют ли смысл проведение детоксикации или переход на другой анксиолитик.

При передозировке или для прекращения действия бензодиазепинов длительного действия, используемых при общей анестезии, может быть использован специфический антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил. Его также применяют для купирования стойких проявлений абстинентного синдрома при прекращении приема бензодиазепинов длительного действия. Полагают, что флумазенил способен восстанавливать функциональное состояние рецепторов, длительно подвергавшихся стимуляции бензодиазепином, однако это предположение не подтверждено данными исследований.

У лиц, преднамеренно злоупотреблявших бензодиазепинами, детоксикацию обычно следует проводить в условиях стационара. Злоупотребление бензодиазепинами часто является частью комбинированной зависимости от алкоголя, опиоидов или кокаина. Детоксикация может представлять собой сложную клинико-фармакологическую проблему, требующую знания фармакологических и фармакокинетических характеристик каждого из веществ. Надежные анамнестические данные могут отсутствовать, иногда не столько из-за того, что пациент неискренен с врачом, сколько потому, что он действительно не знает, какое вещество он получил у продавца на улице. Препараты для детоксикации не должны прописываться по принципу «поваренной книги», — их дозу следует определять путем тщательного титрования и наблюдения за состоянием больного. Например, абстинентный синдром при прекращении приема бензодиазепина может стать очевидным лишь на второй неделе госпитализации, когда у больного разовьется эпилептический припадок.

Комбинированная зависимость. При выполнении сложного процесса детоксикации у больных, зависимых от опиоидов и седативных средств, общее правило заключается в том, что первоначально следует стабилизировать состояние больного по отношению к опиоидам с помощью метадона*, а затем сконцентрировать внимание на более опасных проявлениях отмены седативного средства. Доза метадона зависит от степени опиоидной зависимости. Пробная доза обычно составляет 20 мг, затем ее

* Применение метадона в качестве лечебного средства запрещено законодательством РФ (прим. ред.)

корректируют в зависимости от состояния пациента. Опиоидная детоксикация может быть начата после того, как будет решен вопрос с более опасными веществами. Бензодиазепин длительного действия (например, диазепам, клоназепам или кло-разепат) или длительно действующий барбитурат (например, фенобарбитал) могут быть использованы для купирования синдрома отмены седативного средства. Доза подбирается индивидуально путем назначения серии пробных доз и отслеживания их эффекта с определением уровня переносимости. В большинстве случаев процедуру комбинированной детоксикации можно провести за 3 недели, но у некоторых пациентов, злоупотребляющих большими дозами психоактивных веществ или имеющих сопутствующие психические расстройства, необходимо более длительное лечение.

После детоксикации предупреждение рецидива требует длительной амбулаторной реабилитационной программы, как и при лечении алкоголизма. Не найдено специфических средств, которые были бы полезны в реабилитации лиц, зависимых от седативных препаратов. В то же время очевидно, что специфические психические расстройства, например, депрессия или шизофрения, требуют соответствующего лечения.

Барбитураты и другие небензодиазепиновые седативные средства

Употребление барбитуратов и других небензодиазепиновых седативных средств в последние годы существенно снизилось из-за того, что препараты нового поколения оказались более эффективными и безопасными. При злоупотреблении барбитуратами возникают во многом те же проблемы, что и при злоупотреблении бензодиазепинами, аналогичным образом проводят и их коррекцию.

Поскольку препараты этой группы часто назначают в качестве снотворных больным с инсомнией, врачи должны осознавать потенциальную опасность подобного лечения. Инсомния редко имеет первичный характер, за исключением тех случаев, когда она связана с кратковременной стрессовой ситуацией (см. главу 7). Нарушения сна часто являются симптомом хронического заболевания (например, депрессии) или представляют собой закономерное возрастное изменение потребности во сне. Прием седативных средств, может неблагоприятно влиять на структуру сна, а в последующем приводить к развитию толерантности к этому эффекту. При прекращении приема седативных средств возможно появление рикошетной инсомнии, более тяжелой, чем до лечения (Kales et al., 1979). Подобная медикаментозно индуцированная инсомния требует детоксикации с постепенным снижением дозы препараты.

ОПИОИДЫ

Опиоиды используют главным образом для лечения болевых синдромов. Некоторые из механизмов мозга, регулирующих восприятие боли, способны также вызывать состояние благодущия или эйфории. В связи с этим опиоиды используются и вне медицины — для получения состояния эйфории, или «кайфа». Способность вызывать

эйфорию оборачивается опасностью злоупотребления, в связи с чем предпринимались многочисленные попытки отделить механизм анальгезии от механизма развития эйфории. Однако до сих пор не удалось создать опиоид, который бы вызывал анальгезию без эйфории. Тем не менее поиски такого препарата позволили лучше узнать физиологические механизмы боли. Препараты, созданные по образу и подобию эндогенных опиоидных пептидов, обладают более специфическим действием, но в настоящее время они не доступны для клинической практики. Препараты, которые не действуют на опиоидные рецепторы, например, нестероидные противовоспалительные средства (аспирин, ибупрофен и др.) играют важную роль в лечении некоторых вариантов болевого синдрома, особенно хронической боли. Тем не менее опиоиды остаются наиболее эффективным средством лечения интенсивной боли.

Особенно часто опиоиды используют при лечении острой боли. Некоторые пациенты при введении препарата испытывают удовольствие не только в связи с ослаблением боли, но и благодаря его релаксирующему, анксиолитическому и эйфорогенному действию. Это особенно часто наблюдается в ситуациях, сопровождающихся высоким уровнем тревоги, например, при интенсивной боли в груди у больных с инфарктом миокарда. Здоровые добровольцы, не испытывавшие боли, при введении опиоидов сообщают и о неприятных ощущениях, связанных с побочным эффектом препарата, — тошнотой, рвотой или седативным действием. У больных с болевым синдромом редко формируются злоупотребление опиоидами или пристрастие к ним. Конечно, при постоянном введении опиоидов неизбежно развивается толерантность, и, если введение препарата будет внезапно прекращено, то разовьется синдром отмены. Это означает наличие «физической зависимости», но не пристрастия (то есть «зависимости» согласно официальным психиатрическим определениям).

Не следует воздерживаться от применения опиоидов у больных с онкологическими заболеваниями из-за страха развития пристрастия к ним. Если больному показана длительная терапия опиоидами, предпочтительнее использовать препараты с медленно наступающим, но длительным действием, назначаемые внутрь. В этом случае уменьшается вероятность развития эйфории в начале действия дозы или симптомов отмены при внезапном прекращении приема препарата. С этой точки зрения препаратом выбора при тяжелой хронической боли является метадон. Можно применять и препарат морфина для приема внутрь с замедленным высвобождением (МС-контин). Опиоиды с быстрым, но непродолжительным действием (например, гидроморфон или оксикодон), показаны прежде всего для кратковременного лечения острой боли (например, в послеоперационном периоде). По мере развития толерантности и физической зависимости у больных могут возникать симптомы отмены между введениями препарата со снижением на этот период порога болевого ощущения. Таким образом, при необходимости постоянного приема предпочтение у большинства больных следует отдавать препаратам с длительным действием.

Риск злоупотребления опиоидами или пристрастия к ним особенно высок у больных, жалующихся на боли, не имеющие четкой физической причины либо связанные с хроническим заболеванием, не несущим угрозу жизни. Примерами могут служить хроническая головная боль, боль в спине, боль в животе или боль при периферических невропатиях. В этих случаях опиоиды могут применяться лишь для кратковременного лечения интенсивной боли, но долговременная терапия ими не рекомендуется. В тех относительно редких случаях, когда происходит трансформация контролируемого

легального применения опиоидов в злоупотребление ими, о подобном переходе часто свидетельствует то, что пациент раньше, чем обычно возвращается к своему врачу, чтобы выписать рецепт, либо обращается за «неотложной помощью» в другую больницу с жалобами на острую боль и просьбой об инъекции опиоида.

Из опиоидов объектом злоупотребления чаще всего становится героин. В США героин не используется в клинической практике. Некоторые утверждают, что героин обладает уникальными анальгетическими свойствами и может быть использован для лечения интенсивной боли, однако это положение никогда не было доказано в двойных слепых испытаниях, которые бы сравнивали эффективность героина с другими парентерально вводимыми опиоидами. Тем не менее, героин широко распространяется по нелегальным каналам, причем его цена за один миллиграмм значительно упала в 1990-х годах. В течение многих лет нелегально распространяемый героин имел низкую активность: доза в 100 мг содержала от 0 до 8 (в среднем 4) мг активного вещества, а остальную ее часть составляли инертные или токсические добавки. В середине 90-х годов степень очистки героина, распространяемого в крупных городах, увеличилась до 45%, а в некоторых пробах — до 85%. Соответственно, средняя доза, которую вводили себе лица, употреблявшие героин, стала более высокой, что вело к повышению уровня физической зависимости и развитию более тяжелого абстинентного синдрома при прекращении его регулярного применения. Если ранее героин требовал только внутривенного введения, то препараты с более высокой степенью очистки можно было выкуривать. Это привело к тому, что героин стали употреблять люди, ранее воздерживавшиеся от его применения из-за опасности внутривенного введения.

Хотя нет возможности точно подсчитать число лиц с героиновой зависимостью в США, но если учесть данные о числе летальных исходов от передозировки, численности лиц, обратившихся за лечением или задержанных за употребление героина, то общее количество лиц с героиновой зависимостью можно оценить в 750 000–1 000 000 человек. Точно не известно, насколько больше лиц употребляли героин в течение короткого времени, но не стали злоупотреблять им регулярно. Опрос семей (Anthony et al., 1994) показал, что 1,5% взрослых американцев принимали героин в тот или иной период жизни, причем 23% случаев удовлетворяли критериям зависимости.

Героиновая зависимость

После внутривенного введения раствора героина возникает множество ощущений, например, ощущение разливающейся теплоты, эйфории, необычайного наслаждения («раш», или «приход»), которые сравнивают с сексуальным оргазмом. Существуют некоторые различия между опиоидами по характеру их острого эффекта: морфин вызывает более выраженный гистамин-высвобождающий эффект, а меперидин — более сильное возбуждение.

Тем не менее даже опытные наркоманы оказались не в состоянии отличить по действию героин от гидроморфона в двойных слепых исследованиях. Более того, нет научных доказательств, что героин более эффективно, чем гидроморфон облегчает интенсивную боль, хотя некоторые врачи в странах, где героин по-прежнему используется в качестве анальгетика, убеждены в его превосходстве. Популярность героина в США обязана его доступности на нелегальном рынке и скорости действия.

После внутривенного введения героина реакция проявляется в течение 1 мин. Героин хорошо растворяется в липидах и поэтому быстро проникает через гематоэнцефалический барьер, после чего деацетилируется с образованием активных метаболитов 6-моноацетилморфина и морфина. После интенсивной эйфории, продолжающейся от 45 с до нескольких минут, следует период седации и умиротворения («зависание»), продолжающийся около часа. В зависимости от дозы, героин действует от 3 до 5 часов. Лица, зло-

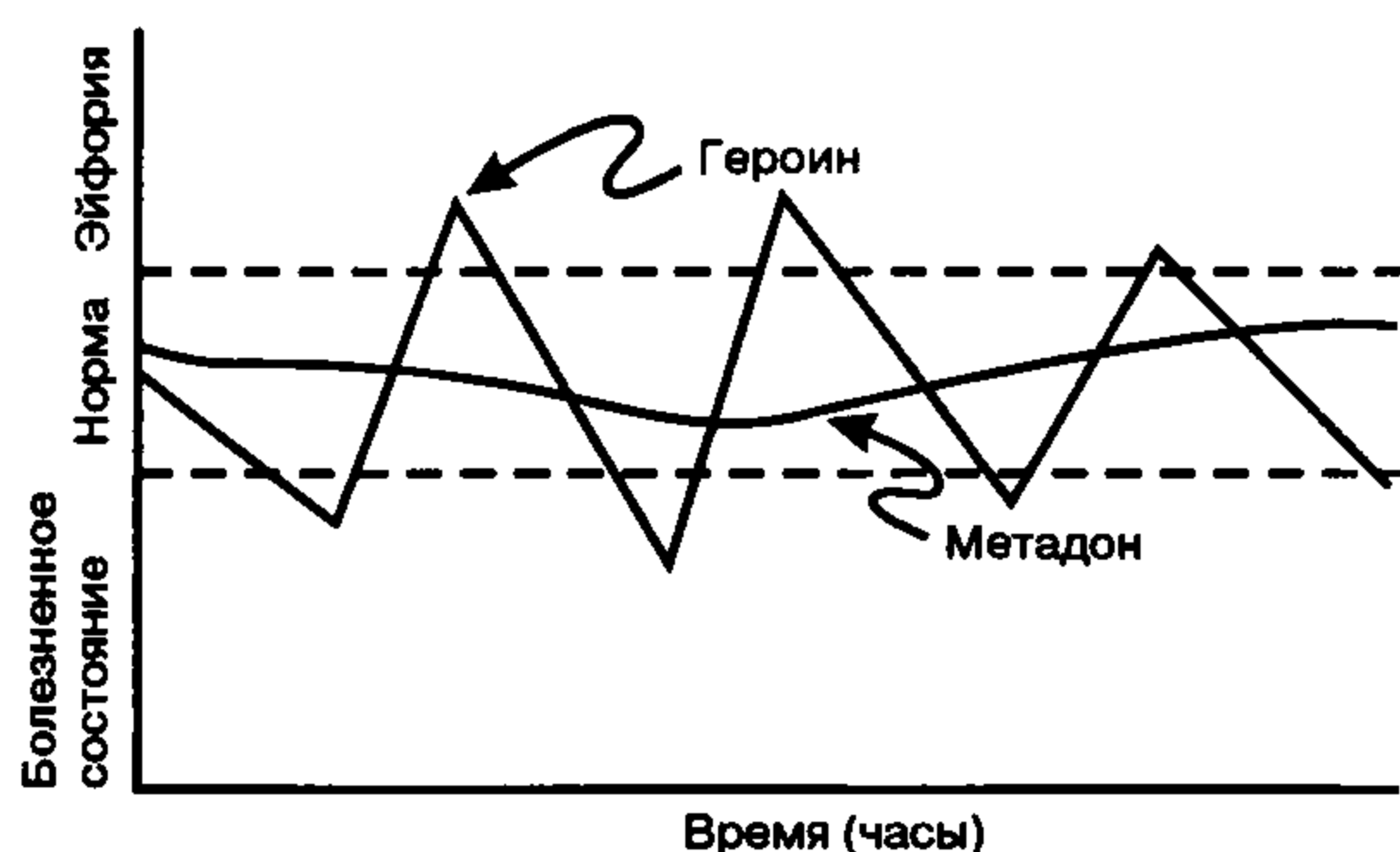


Рис. 8.2. Проявления раннего абстинентного синдрома

а у мужчин — различные сексуальные проблемы. После инъекции героина снижается либидо, а в периоды воздержания нередко наблюдаются преждевременные эякуляции и даже спонтанные семяизвержения. Страдает и аффективное состояние. Лица с героиновой зависимостью относительно покладисты и уступчивы, но в периоды абстиненции становятся раздражительными и агрессивными.

По сообщениям пациентов, к эйфорогенному эффекту опиоидов быстро формируется толерантность. Толерантность развивается и к их способности угнетать дыхание, вызывать анальгетический и седативный эффекты, тошноту. Лица, употребляющие героин, обычно повышают свою суточную дозу в зависимости от доступности препарата и возможностей его приобретения. Если препарат доступен, то дозу иногда повышают в 100 раз. Даже при высокой толерантности сохраняется опасность передозировки, если доза превысит порог переносимости. Передозировка, вероятно, возникает тогда, когда эффект приобретенной дозы оказывается неожиданно более сильным либо если героин смешивается с более сильным опиоидом, например, фентанилом.

Лечение передозировки опиоидов

Передозировка опиоидов проявляется сонливостью или комой с выраженным угнетением дыхания. Она часто наблюдается у новорожденных, родившихся от матерей, которым вводили опиоидные анальгетики во время родов. Та же картина наблюдается и у лиц с героиновой зависимостью, которые ввели себе препарат с более высокой, чем обычно, степенью очистки или дозу более сильного опиоида, чем героин. Это иногда имеет место в тех случаях, когда лица, распространяющие психоактивные вещества, выдают фентанил за героин.

К счастью, существует антидот, эффективный при передозировке опиоидов. Налоксон обладает высоким сродством к мю-опиоидным рецепторам, месту действия морфина и других сильных опиоидных агонистов. Налоксон вытесняет опиоиды из связи с рецептором и таким образом купирует симптомы передозировки. При внутривенном введении эффект наступает менее чем через 1 мин, но могут потребоваться дополнительные инъекции, если введена очень большая доза опиоида. Важно помнить, что налоксон обладает очень коротким действием. Если передозировка вызвана длительно действующим опиоидом, под действием налоксона пациент пробудится, но через 45 мин симптомы передозировки возникнут вновь.

употребляющие героином, могут вводить его от 2 до 4 раза в день, балансируя, таким образом, между эйфорией и неприятными ощущениями, связанными с ранним абстинентным синдромом (рис. 8.2). Это вызывает многочисленные расстройства в регуляции гомеостатической системы, по крайней мере в той ее части, которая контролируется эндогенными опиоидами. Например, гипоталамо-гипофизарно-гонадная или гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая оси у лиц с героиновой зависимостью функционируют с отклонениями. У женщин, пристрастных к героину, отмечаются нерегулярные месячные,

Клиническая картина опиоидной зависимости

Зависимость от героина или других опиоидов с коротким действием вызывает поведенческие изменения и обычно становится несовместимой с полноценной продуктивной жизнью. Существует определенный риск злоупотребления опиоидами и формирования зависимости от них у врачей и других работников здравоохранения, которые имеют ежедневный доступ к этим препаратам. Врачи часто начинают с допущения, что они могут найти свою дозу, позволяющую им улучшить свое состояние. Например, врачи, страдающие от боли в спине, могут назначить себе инъекции гидроморфона, чтобы сохранить прежний уровень активности и возможность оказывать помощь больным. Со временем, однако, контроль над употреблением опиоида утрачивается, и появляются изменения поведения, которые могут становиться заметными родственникам и коллегам. Постоянное применение опиоидов чревато главным образом изменениями поведения и риском передозировки, особенно при случайном введении более сильного препарата, однако обычно не приводит к токсическому поражению внутренних органов и систем.

Опиоиды часто употребляются в комбинации с другими препаратами. Часто используется комбинация героина и кокаина («speedball» — буквально: «быстрый мяч»).

Любители этой комбинации утверждают, что она приносит более интенсивную эйфорию, чем каждый из препаратов в отдельности. Героин иногда используется наркоманами для «лечения» возбуждения и раздражительности, которые часто возникают после действия кокаина. Фармакологические эффекты опиоидов и психостимуляторов часто влияют друг на друга. Кокаин повышает уровень динорфина у крыс, а бупренорфин, являющийся парциальным агонистом мю-опиоидных рецепторов и антагонистом каппа-опиоидных рецепторов, ослабляет спонтанное употребление кокаина животными (Mello et al., 1989). Кроме того, кокаин уменьшает проявления опиоидного абстинентного синдрома у крыс (Kosten, 1990). Клиническая значимость этого взаимодействия между опиоидами и кокаина или другими психостимуляторами остается плохо изученной.

Хотя опиоиды сами по себе нетоксичны, уровень смертности среди лиц с героиновой зависимостью довольно высок. Эти ранние летальные исходы часто связывают со случайной передозировкой, вовлеченностью в криминальную деятельность, опасностью столкновения с распространителями психоактивных веществ. Большое число серьезных инфекций связано с использованием нестерильных препаратов и общих принадлежностей для инъекций. У лиц, злоупотребляющих героином, распространены бактериальные инфекции, в том числе вызывающие кожные абсцессы, легочные инфекции и эндокардит, а также вирусные инфекции, особенно ВИЧ-инфекция и гепатит С. Внутривенное введение психоактивных веществ стало основным фактором распространения ВИЧ-инфекции и гепатита С, которые могут быть причиной тяжелых осложнений и раннего летального исхода.

Лечение опиоидной зависимости

Как и при других формах зависимости, первая стадия лечения направлена на устранение физической зависимости и заключается в детоксикации. Опиоидный абстинентный

синдром (табл. 8.6) субъективно крайне неприятен, но редко угрожает жизни. Он развивается спустя 6–12 ч после последнего введения опиоида короткого действия или через 72–84 ч после введения опиоида длительного действия. Лица с героиновой зависимостью часто проходят через раннюю фазу абстинентного синдрома при невозможности достать очередную дозу. В некоторых группах поддержки наркоманов специально принято не облегчать абстинентный синдром — с тем, чтобы наркоман пережил его на фоне групповой поддержки. Продолжительность и интенсивность синдрома определяется фармакокинетикой применяемого препарата. Синдром отмены героина кратковременный (5–10 дней) и интенсивный. Синдром отмены метадона развивается медленнее и продолжается дольше. Вторая стадия абстинентного синдрома — так называемый протрагированный абстинентный синдром (см. табл. 8.6) — также, вероятно, более длителен при употреблении метадона.

Лечение опиоидного абстинентного синдрома

Детоксикация должна проводиться, если в дальнейшем планируется полный отказ пациента от наркотического средства с его участием в одной из программ психологической реабилитации лиц, отказавшихся от наркотиков (в группах взаимопомощи или в рамках амбулаторного лечения). В отсутствие эффективной программы по предупреждению рецидивов в большинстве случаев после процедуры детоксикации наступает рецидив. Детоксикация должна также проводиться, если пациенту запланировано назначение длительно действующего антагониста опиоидных рецепторов налтрексона. Но если пациенту показана поддерживающая терапия опиоидами, и он предпочитает именно этот метод лечения, то детоксикация не проводится. В этом случае пациент сразу может быть переведен с героина на метадон или *L-альфа-ацетилметадол (L-ААМ)*.

Таблица 8.6. Проявления опиоидного абстинентного синдрома

Симптомы	Признаки
Повышенная тяга к опиоидам	Расширение зрачков
Беспокойство, раздражительность	Потливость
Повышенная чувствительность к боли	Пирозрекция («гусиная кожа»)
Тошнота, рвота, диарея, мышечные спазмы	Тахикардия
Мышечные боли	Повышение артериального давления
Дисфория	Зевота
Инсомния, тревога	Лихорадка

Протрагированный абстинентный синдром

Симптомы	Признаки
Тревога	Циклические изменения
Инсомния	веса,
Повышенная тяга к препарату	размера зрачков,
	чувствительности дыхательного центра

Наиболее часто используемый метод купирования опиоидного абстинентного синдрома основан на феномене перекрестной толерантности и состоит в переключении на легальный опиоидный препарат с последующим постепенным снижением дозы. Принципы детоксикации для опиоидов те же, что и для других психоактивных веществ, вызывающих физическую зависимость. Рекомендуется заменить опиоид короткого действия, каким является героин, препаратом длительного действия, например, метадона. Начальная доза метадона обычно составляет 20 мг. Это пробная доза, позволяющая спрогнозировать дозу, необходимую для купирования абстинентных симптомов. Суммарная доза в первый день лечения может быть определена с учетом реакции на эту начальную дозу метадона. Если 20 мг метадона не вызвали клинически явного эффекта, доза может быть повышена. Обычно достаточное ослабление симптомов абстиненции обеспечивает прием 20 мг метадона 2 раза в день с уменьшением дозы на 20% в день в ходе последующей детоксикации. Если доза героина была выше, то начальная доза метадона также должна быть более высокой.

Второй подход к детоксикации основан на применении клонидина, который обычно используется как гипотензивное средство. Клонидин — агонист α_2 -адренорецепторов, который активирует пресинаптические ауторецепторы в голубом пятне, тормозя таким образом активность адренергических систем в головном мозге и на периферии. Многие вегетативные симптомы опиоидного абстинентного синдрома (например, тошнота, рвота, болезненные мышечные спазмы, потливость, тахикардия, артериальная гипертензия) возникают вследствие утраты тормозного влияния опиоидов, в том числе и на адренергические системы. Таким образом, клонидин, хотя и является неопиоидным препаратом, может облегчить многие симптомы опиоидного абстинентного синдрома. Но поскольку клонидин не ослабляет диффузных болей или тягу к опиоидам, характерных для абстинентного синдрома, при лечении абстиненции этим препаратом пациенты часто продолжают испытывать определенный дискомфорт. Недостаток этого подхода заключается и в том, что доза клонидина, подавляющая симптомы абстиненции, часто вызывает также артериальную гипотензию и головокружение.

Третья схема лечения опиоидного абстинентного синдрома имеет теоретическое значение, но не применяется на практике. Она основана на активации эндогенной опиоидной системы без применения медикаментов. Эта методика предполагает использование акупунктуры и различных методов активации ЦНС с помощью чрескожной электрической стимуляции. В эксперименте показано, что электростимуляция может блокировать абстинентные симптомы у крыс и повышать активность эндогенной опиоидной системы (Auriacombe et al., 1990).

Хотя стимуляция эндогенной опиоидной системы представляется наиболее естественным путем лечения симптомов опиоидной абстиненции, эффективность этой методики трудно подтвердить в контролируемых испытаниях (Ellison, 1987). Фундаментальная проблема заключается в том, что у пациентов с опиоидным абстинентным синдромом отмечается повышенная внушаемость, и поэтому трудно исключить плацебо-эффект, вызываемый помещением в таинственную камеру или введением под кожу игл (Gariti et al., 1992).

Долговременная терапия. Если пациентов просто выписать из стационара после купирования абстинентного синдрома, то велика вероятность возобновления компуль-

сивного употребления опиоидов. Зависимость — хроническое заболевание, требующее длительного лечения. Различные факторы предопределяют развитие рецидива. Одним из таких факторов является то, что абстинентный синдром не регрессирует через 5–7 дней. Его легкие проявления часто обозначаются как «протрагированный абстинентный синдром» (табл. 8.6) и могут сохраняться до 6 месяцев. Эти персистирующие изменения имеют тенденцию к колебаниям по мере установления новой точки отсчета (Martin, Jasinski, 1969), хотя механизм этого процесса не установлен. После процедуры детоксикации амбулаторное лечение при полном отказе от препарата редко приводит к успеху. Даже после интенсивной процедуры детоксикации и при длительном лечении в специальных группах взаимопомощи частота рецидивов **очень высока**.

Наиболее успешное лечение героиновой зависимости заключается в стабилизации состояния с помощью метадона. Если у больного, полностью отказавшегося от наркотического вещества, возникает рецидив, то его можно сразу перевести на метадон без детоксикации. Доза метадона должна быть достаточной для предупреждения абстинентных симптомов, по крайней мере в течение 24 ч. L-AAM — другой препарат, разрешенный FDA для поддерживающей терапии и блокирующий абстинентные проявления на 72 ч. Таким образом, стабильным больным L-AAM можно назначать 2–3 раза в неделю, что устраняет необходимость в ежедневном клиническом контроле, который может препятствовать процедуре реабилитации. В связи с данными о возможности удлинения интервала QT на фоне лечения L-AAM применение этого препарата в некоторых странах Европы в настоящее время приостановлено.

Поддерживающая терапия агонистом опиоидных рецепторов. Больные, принимающие метадон или L-AAM, не испытывают «взлетов» и «падений», как при приеме героина (рис. 8.2). Тяга к препарату уменьшается и может исчезать. Нейроэндокринные ритмы постепенно восстанавливаются (Kreek, 1992). Вследствие перекрестной толерантности (между метадон и героином) пациенты, которые на фоне лечения вводят героин, сообщают о снижении эффекта от обычной его дозы. Эта перекрестная толерантность представляет собой дозозависимый эффект. Поэтому чем выше поддерживающая доза метадона, тем эффективнее он предупреждает использование нелегальных опиоидов, о чем свидетельствуют результаты тестирования мочи. Со временем у пациентов вырабатывается толерантность к седативному эффекту метадона, поэтому они могут посещать учебные заведения или справляться со своей работой. Кроме того, опиоиды вызывают также легкий, но постоянный стимулирующий эффект, который становится заметным после появления толерантности к седативному действию, поэтому на фоне стабильной дозы метадона скорость реакции и активность повышаются (Rothenberg et al., 1977). Недавние исследования показали, что метадон является не только селективным агонистом мю-опиоидных рецепторов, но и умеренным антагонистом NMDA-рецепторов, что может объяснить, по крайней мере частично, отсутствие развития толерантности к эффекту метадона, который сохраняется на протяжении многих лет.

Лечение антагонистами опиоидных рецепторов. Другая лечебная возможность состоит в применении антагонистов опиоидных рецепторов. Налтрексон, как и налоксон, является антагонистом опиоидных рецепторов, но обладает более длительным

действием. Он имеет высокое сродство к мю-опиоидным рецепторам и таким образом полностью блокирует действие героина и других агонистов мю-рецепторов. Однако налтрексон почти не обладает свойствами агониста, не уменьшает тягу к наркотическому средству и не облегчает проявления протрагированного абстинентного синдрома. По этим причинам лечение налтрексоном, как правило, не привлекает наркоманов. Однако этот препарат можно использовать после детоксикации у больных с высокой мотивацией воздержания от опиоидов. Этот метод особенно показан у врачей, медицинских сестер и фармацевтов, имеющих доступ к опиоидным средствам. Хотя первоначально налтрексон предназначался для лечения опиоидной зависимости, в настоящее время во всем мире он более широко используется для лечения алкоголизма.

Новые методы лечения. В настоящее время большой интерес вызывают новые препараты, потенциально эффективные при различных формах зависимости. Одним из таких препаратов является бупренорфин — парциальный агонист мю-опиоидных рецепторов (Johnson et al., 1992). Для него характерны медленное начало и значительная продолжительность действия, легкий абстинентный синдром при отмене, низкая опасность передозировки. В то же время по способности блокировать действие героина он сопоставим с налтрексоном. Бупренорфин применяют как в качестве монотерапии, так и в комбинации с налоксоном. При комбинированной терапии соотношение доз двух препаратов должно быть таково, чтобы налоксон существенно не блокировал способность бупренорфина стимулировать мю-опиоидные рецепторы, если оба препарата будут приняты, в соответствии с назначением, сублингвально, но если кто-то попытается ввести эту комбинацию внутривенно, чтобы получить эйфорию, то налоксон, обладающий более высокой активностью при внутривенном введении, заблокировал бы эту возможность. Возможно, что благодаря относительной безопасности и низкой вероятности злоупотребления в комбинации с налоксоном, распространение бупренорфина будет регламентироваться менее строго, чем распространение других опиоидов. Благодаря этому лечение опиоидной зависимости может стать похожим на лечение любого другого заболевания, в частности пациент получит возможность выбора — лечиться под наблюдением частнопрактикующих врачей или в крупных, но менее комфортабельных «метадоновых» клиниках.

КОКАИН И ДРУГИЕ ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Распространенность злоупотребления психостимуляторами циклически колеблется — в отличие от относительно постоянного уровня злоупотребления опиоидами. В прошлом веке в США отмечалось два периода высокой популярности кокаина. Последний пик его популярности пришелся на 1985 год, когда число лиц, эпизодически принимающих кокаин, достигло 8,6 миллионов человек, а число лиц, регулярно принимающих это вещество, составило 5,8 миллионов человек. Более 23 миллионов американцев когда-либо в своей жизни принимали кокаин, но численность лиц, продолжавших принимать кокаин, постепенно снижалась до 2,9 миллионов в 1988 году и до 1,3 миллионов в 1992 году. Середину 90-х годов можно рассматривать

как позднюю фазу эпидемии. С 1991 года численность лиц, часто употребляющих кокаин (по меньшей мере еженедельно), остается стабильной и составляет 640 000 человек. Примерно у 16% лиц, пробовавших кокаин, в определенный момент утрачивался контроль и возникала зависимость. Некоторые факторы, влияющие на процесс перехода от употребления к злоупотреблению кокаина и далее к кокаиновой зависимости, обсуждались в начале данной главы. Среди них критически важное значение имеют доступность и стоимость препарата. До 1980-х годов кокаина гидрохлорид, пригодный для интраназального или внутривенного введения, был единственной доступной формой кокаина, и к тому же довольно дорогостоящей. Появление более дешевых алкалоидов кокаина («свободное основание», «крэк»), которые можно было вводить путем ингаляции. Кроме того, их можно было легко купить в большинстве крупных городов по 2–5 долларов за дозу. Благодаря этому кокаин стал доступным для детей и подростков. В целом злоупотребление психоактивными веществами чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин, и для кокаина это соотношение равно примерно 2:1. Однако применение «крэка» весьма распространено среди молодых женщин и достигает уровня, характерного для мужчин. В связи с этим довольно высока распространенность употребления кокаина среди беременных.

Подкрепляющий эффект кокаина и его аналогов лучше всего коррелирует со способностью препарата блокировать транспортер дофамина, обеспечивающий его пресинаптический обратный захват (Ritz et al., 1987). Транспортер — специализированный мембранный белок, который повторно захватывает дофамин, выделенный пресинаптическим нейроном, и пополняет таким образом внутриклеточные запасы нейромедиатора. Полагают, что блокада транспортера усиливает дофаминергическую активность в критических зонах мозга, удлиняя пребывание медиатора в синаптической щели. Кокаин блокирует также транспортеры, обеспечивающие обратный захват норадреналина (НА) и серотонина (5-НТ), поэтому при длительном приеме кокаина возникают изменения и в этих системах. Таким образом, физиологические и психические изменения, вызванные приемом кокаина, могут зависеть не только от дофаминергической, но и от других нейромедиаторных систем.

Фармакологическое действие кокаина у человека хорошо изучено в лаборатории. Кокаин вызывает дозозависимое учащение сердечных сокращений и повышение артериального давления, что сопровождается усилением активности, улучшением выполнения тестов на внимание и появлением чувства самоудовлетворенности и благополучия. Более высокие дозы вызывают эйфорию, которая бывает кратковременной и рождает желание вновь принять препарат. Могут наблюдаться непроизвольная двигательная активность, стереотипии, паранойяльные проявления. У лиц, длительное время принимающих большие дозы кокаина, отмечаются раздражительность и возможны вспышки агрессии. Исследование состояния дофаминовых D2-рецепторов у госпитализированных лиц, длительно употреблявших кокаин, выявило снижение чувствительности этих рецепторов, которое сохранялось в течение многих месяцев после последнего приема кокаина. Механизм и последствия снижения чувствительности рецепторов остаются неясными, но полагают, что оно может быть связано с симптомами депрессии, которые наблюдаются у лиц, ранее употреблявших кокаин, и нередко являются причиной рецидива.

Период полуэлиминации кокаина составляет примерно 50 мин, но желание принять дополнительную дозу кокаина у лиц, выкуривающих «крэк», обычно возникает через 10–30 мин. При интраназальном и внутривенном введении также возникает кратковременная эйфория, которая коррелирует с уровнем кокаина в крови и свидетельствует о том, что, снижение концентрации сопровождается прекращением эйфории и появлением желания получить новую дозу. Эта теория подкрепляется данными позитронно-эмиссионной томографии

(ПЭТ) с использованием радиоактивного препарата кокаина, содержащего изотоп ^{11}C , которые показывают, что во время ощущения эйфории отмечается захват и перемещение препарата в стриатум (Volkow et al., 1994).

Злоупотребление кокаином и зависимость от него

Зависимость — наиболее частое осложнение употребления кокаина. Тем не менее некоторые лица, особенно вдыхающие кокаин интраназально, могут эпизодически употреблять препарат в течение многих лет. У других употребление препарата становится компульсивным, несмотря на тщательно продуманные меры по ограничению приема. Например, студент-медик может поклясться, что будет употреблять кокаин только по выходным, а адвокат — принять твердое решение, что не будет тратить на кокаин сумму, превышающую ту, что можно получить через банкомат. Но постепенно эти ограничения перестают работать, и человек начинает принимать кокаин чаще или тратить на него больше денег, чем предполагал ранее. Психостимуляторы обычно принимают менее регулярно, чем опиоиды, никотин или алкоголь. Часто наблюдается кокаиновый «запой», который может продолжаться от нескольких часов до нескольких дней и оканчиваться только тогда, когда иссякнут запасы препарата.

Основной путь метаболизма кокаина — гидролиз каждой из двух его эфирных групп, приводящий к утрате его фармакологической активности. Бензоилекгонин — деметилированная форма — основной метаболит кокаина, обнаруживаемый в моче. Стандартные лабораторные тесты для диагностики употребления кокаина основаны на выявлении бензоилекгонина, который можно обнаружить в моче через 2–5 дней после «запоя». У лиц, потребляющих высокие дозы препарата, этот метаболит можно обнаружить в моче и спустя 10 дней. Таким образом, исследование мочи может показать, что человек употреблял кокаин в последние несколько дней, но не обязательно в настоящее время.

Кокаин часто применяют в комбинации с другими веществами. Комбинация кокаина и героина уже обсуждалась в разделе, посвященном опиоидам. Алкоголь — другой препарат, который лица, употребляющие кокаин, используют для уменьшения раздражительности, испытываемой при приеме высоких доз кокаина. У некоторых, помимо кокаиновой зависимости, развивается и алкогольная зависимость. При одновременном приеме кокаин и алкоголь могут взаимодействовать между собой. Некоторая часть кокаина трансэстерифицируется в кокаэтилен — метаболит, который не уступает кокаину в способности блокировать обратный захват дофамина. Как и кокаин, кокаэтилен повышает локомоторную активность у крыс и легко вызывает пристрастие (спонтанное потребление) у приматов (Hearn et al., 1991).

Токсичность

Кокаин оказывает прямое токсическое действие на системы органов. Он вызывает нарушение сердечного ритма, ишемию миокарда, миокардит, расслоение аорты, спазм церебральных сосудов, эпилептические припадки. Прием кокаина беременными может спровоцировать преждевременные роды и отслойку плаценты (Chasnoff et al., 1989). Сообщалось о случаях аномалий развития у детей, рожденных от матерей, употреблявших кокаин, однако они могли быть связаны и с другими факторами, например, недонашива-

нием, воздействием других веществ, плохим пренатальным и постнатальным уходом. При внутривенном введении кокаина повышен риск различных гематогенных инфекций, но риск инфекций, передающихся половым путем (в том числе ВИЧ-инфекции) повышен даже при выкуривании «крэка» или интраназальном применении кокаина.

Сообщалось, что кокаин вызывает длительный и интенсивный оргазм, если его принимают перед половым актом. Его употребление, следовательно, связано с половой активностью, которая часто принимает компульсивный и беспорядочный характер. Однако при длительном применении часто наблюдается снижение либидо, а среди лиц, употребляющих кокаин и обращающихся за лечением, нередки жалобы на сексуальные расстройства. Кроме того, среди лиц, злоупотребляющих кокаином и обращающихся за лечением, часто встречаются психические расстройства, в том числе тревога, депрессия, психозы. Хотя некоторые из этих расстройств, несомненно, существовали до начала употребления психостимуляторов, многие развиваются уже на фоне злоупотребления кокаином (McLellan et al., 1979).

Фармакологические аспекты употребления кокаина

Уже упоминалось, что повторное употребление препарата обычно вызывает адаптационные процессы в нервной системе, и последующий прием той же дозы вызывает менее значительный эффект. Этот феномен называется толерантностью. Острой толерантностью, или тахифилаксией называют ослабление эффекта при быстром повторном введении препарата. Острая толерантность развивается в эксперименте как у человека, так и у животных. При перемежающемся применении препарата, например, при введении одной дозы один раз в несколько дней могут наблюдаться противоположные изменения. При исследовании психостимуляторов (таких как кокаин или амфетамин) на экспериментальных животных (например, крысах, у которых оценивалась поведенческая активация) при повторном введении препарата его эффект усиливался, а не ослаблялся. Это называется сенситизацией — термин означает усиление эффекта при повторном введении той же дозы психостимулятора (Kalivas, Duffy, 1990). Лица, употребляющие кокаин и обращающиеся за лечением, не сообщали о возможности сенситизации по отношению к эйфорогенному действию препарата. Сенситизация не наблюдалась у человека и в лабораторных исследованиях, хотя специальные эксперименты по обнаружению этого эффекта не проводились. Напротив, некоторые опытные кокаинисты сообщали, что со временем для достижения эйфории им требовались все более высокие дозы препарата. Это указывает на развитие толерантности. В лаборатории тахифилаксия (быстро развивающаяся толерантность) с ослаблением эффекта наблюдалась, когда та же доза вводилась в течение одного эксперимента. Сенситизация может иметь условно-рефлекторный характер (Post et al., 1987). В связи с этим вызывает интерес тот факт, что лица, употребляющие кокаин, часто сообщают о сильном эффекте, связанном с визуальным восприятием дозы и возникающем прежде, чем препарат попадет в организм. Эта реакция исследована в лаборатории: лицам, употреблявшим кокаин и находящимся в состоянии абстиненции, показывали видеоролики со сценами, связанными с приемом кокаина (O'Brien et al., 1992). Условно-рефлекторная реакция заключается в физиологической активации и усилении тяги к препарату.

Сенситизация у человека может также лежать в основе параноидных психотических проявлений, возникающих при употреблении кокаина. Это предположение подтверждается тем, что паранойяльные проявления, связанные с «запоем», возникают только после длительного употребления кокаина (в среднем 35 месяцев) и лишь у предрасположенных лиц (Satel et al., 1991b). Таким образом, для развития сенситизации и появления паранойяльных симптомов может потребоваться повторное введение кокаина. Феномен киндлинга также привлекается для объяснения кокаиновой сенситизации. Повторное введение субконвульсивных доз кокаина

в конце концов приводит к появлению эпилептических припадков у крыс (Weiss et al., 1989). Это наблюдение можно сопоставить с процессом киндлинга, приводящим к развитию эпилептических припадков при субпороговой электрической стимуляции мозга. Возможно, что аналогичный процесс объясняет постепенное развитие паранойяльных симптомов.

Поскольку кокаин обычно употребляется эпизодически, даже у лиц, часто употребляющих кокаин, наблюдаются частые эпизоды абстиненции, или «ломки». Проявления абстинентного синдрома, наблюдаемые у лиц с кокаиновой зависимостью, перечислены в таблице 8.7. Тщательное исследование кокаинового абстинентного синдрома показало постепенное ослабление симптомов в течение 1–3 недель (Satel et al., 1991). После завершения периода абстиненции может наблюдаться резидуальная депрессия, при длительном сохранении которой требуется лечение антидепрессантами.

Медикаментозное лечение

Поскольку кокаиновая абстиненция обычно легкая, она часто не требует специального лечения. Основная задача при лечении кокаиновой зависимости заключается не столько в том, чтобы прекратить употребление препарата, сколько в том, чтобы помочь пациенту противостоять стремлению вернуться к компульсивному употреблению кокаина. По некоторым данным, программы реабилитации, включающие индивидуальную и групповую психотерапию и основанные на принципах общества «Анонимные алкоголики» и методах поведенческой терапии (с использованием исследования метаболитов кокаина в моче как подкрепляющего теста), могут значительно повышать эффективность лечения (Alterman et al., 1992; Higgins et al., 1994). Тем не менее, велик интерес к поискам препарата, который мог бы помочь в реабилитации лиц с кокаиновой зависимостью.

Дезипрамин — трициклический антидепрессант, который испытывался в нескольких двойных слепых исследованиях при кокаиновой зависимости. Как и кокаин, дезипрамин тормозит обратный захват моноаминов, но в основном действует на норадренергическую передачу. Согласно некоторым предположениям, дезипрамин может облегчать некоторые симптомы кокаинового абстинентного синдрома и влечение к кокаину в течение первого месяца после прекращения его употребления — в период, когда особенно часто возникают рецидивы. Дезипрамин оказал клинически значимый эффект в ранний период эпидемии при использовании у группы, преимущественно включавшей «белые воротнички» и употреблявших кокаин интраназально (Gawin et al., 1989). Результаты последующих исследований эффективности дезипрамина у лиц, вводивших кокаин внутривенно или выкуривавших «крэк», были неоднозначными. По некоторым данным, бета-адреноблокатор пропранолол может ослаблять симптомы абстиненции при кокаиновой зависимости.

Из числа других препаратов, эффективность которых была показана, следует упомянуть амантадин — дофаминергическое средство, которое может оказать кратковременный эффект при детоксикации (Alterman et al., 1992). Антиконвульсант карбамазепин предложен для лечения, исходя из его способности блокировать процесс киндлинга — гипотетический

Таблица 8.7. Проявления кокаинового абстинентного синдрома

Симптомы	Признаки
Дисфория, депрессия	Брадикардия
Сонливость	
Утомляемость	
Повышенная тяга к кокаину	

механизм развития кокаиновой зависимости. Однако в нескольких контролируемых испытаниях эффект карбамазепина так и не удалось доказать. Недавние исследования показали, что дисульфирам (вероятно, благодаря способности ингибировать дофамин-бета-гидроксилазу) может быть полезен в лечении кокаиновой зависимости у больных с коморбидным алкоголизмом и злоупотреблением опиоидами. Имеются сообщения о способности флуоксетина — селективного ингибитора обратного захвата серотонина — вызывать статистически значимое снижение употребления кокаина, оцениваемое с помощью измерения уровня в моче метаболита кокаина бензоилекгонина — по сравнению с плацебо (Batki et al., 1991). Отмечено, что бупренорфин — парциальный агонист опиоидных рецепторов, тормозит спонтанное употребление кокаина приматами (Mello et al., 1989), однако в контролируемом исследовании у пациентов, одновременно зависимых от опиоидов и кокаина, уменьшения употребления кокаина отмечено не было. Таким образом, все изученные препараты, помогающие предупредить рецидив кокаиновой зависимости, в лучшем случае оказывают умеренный эффект. Даже небольшое улучшение оказывается трудно воспроизвести, и в настоящее время общепризнано, что нет препарата, который бы эффективно помогал в лечении кокаиновой зависимости.

ДРУГИЕ ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Ощущения, аналогичные тем, что вызывает кокаин, способны воспроизвести амфетамин, декстраамфетамин, метаамфетамин, фенметиазин, метилфенидат и диэтилпропион. Амфетамины усиливают дофаминергическую активность, прежде всего за счет стимуляции пресинаптического высвобождения дофамина, а не вследствие блокады его обратного захвата, как кокаин. В некоторых регионах США чаще всего злоупотребляют метамфетамином, который вводят внутривенно или ингаляционно. Он вызывает зависимость, которая проявляется так же, как и кокаиновая зависимость. Иная клиническая картина наблюдается при использовании пероральных психостимуляторов, назначаемых для снижения веса. Эти препараты уменьшают аппетит, что приводит к краткосрочному снижению веса, однако их эффект быстро ослабляется из-за развития толерантности. В экспериментах на крысах показано, что при прекращении приема амфетамина наступает рикошетное усиление аппетита, и в результате вес превышает уровень, имевшийся до назначения амфетамина. Поэтому анорексигены не могут применяться сами по себе, как самостоятельный метод лечения ожирения, но используются как временное вспомогательное средство в комбинации со специальными поведенческими методиками. У небольшой части больных, которым назначались психостимуляторы для облегчения снижения веса, в последующем развивалось пристрастие к препаратам, выражавшееся в настойчивых попытках приобрести препарат для получения стимулирующего эффекта. Со временем состояние этих больных начинает удовлетворять критериям злоупотребления или зависимости. Мазиндол также снижает аппетит, но обладает более слабым стимулирующим эффектом, чем амфетамин. Напротив, фенфлурамин и фенилпропаноламин уменьшают аппетит без сколько-нибудь значительного риска развития злоупотребления. К сожалению, фенфлурамин (рацемическая смесь) и дексфенфлурамин вы-

звали несколько трагических случаев первичной легочной гипертензии и патологии сердечных клапанов. Кроме того, в эксперименте было показано, что фенфлурамин приводит к уменьшению серотониновых грануляций в мозге обезьян, хотя значение этого феномена для человека остается неясным. В 1997 г. FDA запретила продажу обоих препаратов ввиду опасности серьезных побочных эффектов.

«Хэт» — растительная масса, которую употребляют в Восточной Африке и Йемене: ее разжевывают с целью получения стимулирующего эффекта. «Хэт» содержит алкалоид катинон, который подобен амфетамину. Недавно меткатинон — родственное вещество с аналогичным действием — был синтезирован в подпольных лабораториях на Среднем Западе США. Однако употребление ни одного из указанных препаратов не приняло такой же эпидемический характер, как употребление кокаина в 1980-х годах.

Кофеин, обладающий легким психостимулирующим действием, представляет собой психоактивное вещество, которое наиболее широко используют в мире. Он присутствует в прохладительных напитках, кофе, чае, какао, шоколаде и целом ряде прописываемых или доступных без рецептов лекарственных средств. Кофеин всасывается из желудочно-кишечного тракта и быстро распределяется по всем тканям, легко проникая через плацентарный барьер. Многие эффекты кофеины могут объясняться конкурентным антагонизмом по отношению к аденозиновым рецепторам. Аденозин, входящий в состав аденозинтрифосфата (АТФ) и нуклеиновых кислот, выполняет роль нейромодулятора, влияя на целый ряд метаболических функций в ЦНС. Поскольку аденозин обычно уменьшает активность ЦНС, антагонисты аденозиновых рецепторов (такие как кофеин) обладают стимулирующим действием.

Толерантность к стимулирующему эффекту кофеина развивается быстро. В двойных слепых исследованиях показано, что легкий абстинентный синдром может вызывать внезапное прекращение употребление даже 1–2 чашек кофе в день. Абстиненция при прекращении приема кофеина проявляется чувством усталости и сонливостью. При прекращении употребления высоких доз возможны головная боль, тошнота, реже рвота (Silverman et al., 1992). Возможность развития абстинентного синдрома еще не означает формирования пристрастия, как это обсуждалось во введении к главе. Мало кто из людей, употребляющих кофеин, сообщал об утрате контроля над употреблением кофеина или трудностями при уменьшении дозы или прекращении его приема по собственной воле. В связи с этим кофеин не внесен в перечень психостимуляторов, вызывающих зависимость (DSM-IV).

Интоксикация высокими дозами кофеина может выражаться в раздражительности, возбуждении, инсомнии, увеличении диуреза, тахикардии, мышечных подергиваниях. Высокий уровень кофеина может усиливать ранее отмечавшиеся тревожные расстройства или может быть причиной инсомнии. В связи с этим у каждого больного с симптомами тревоги следует уточнять дозу потребляемого им кофеина.

КАННАБИНОИДЫ (МАРИЖУАНА)

Конопля издавна выращивается как для производства пенькового шпагата, так и для использования в качестве лекарственного и наркотического средства. Дым, образующийся при ее горении, содержит много различных веществ, среди которых удалось

идентифицировать 61 соединение, относящееся к каннабиноидам. Одно из них — Δ -9-тетрагидроканнабинол (Δ -9-ТГК) — воспроизводит практически все фармакологические свойства дыма марихуаны.

По данным социологических опросов, марихуана — наиболее часто употребляемое в США нелегальное психоактивное вещество. Пик ее употребления пришелся на конец 1970-х годов, когда 60% старшеклассников имели опыт применения марихуаны, а 11% — употребляли ее ежедневно. К середине 90-х годов эти показатели снизились и составили 40 и 2% соответственно. Следует отметить, что опросы старшеклассников могли давать заниженные показатели распространенности употребления наркотиков, поскольку опрос не проводился среди лиц, бросивших школу. Согласно одному из последних исследований, в США вновь выросло употребление марихуаны среди учащихся восьмых классов. В связи с тем, что марихуана воспринимается как препарат, менее опасный, чем другие наркотики, наметился рост ее употребления, особенно в возрастной группе от 10 до 15 лет. Кроме того, значительно повысилась активность препаратов марихуаны, распространяемых по нелегальным каналам, что определяется более высокой концентрацией ТГК.

В последние годы в мозге удалось идентифицировать каннабиноидные рецепторы (Devane et al., 1988). В последующем их клонировали (Matsuda et al., 1990). Хотя физиологическая роль этих рецепторов остается неясной, установлено, что они широко представлены в головном мозге. Особенно высока их плотность в коре больших полушарий, гиппокампе, стриатуме и мозжечке (Herkenham, 1993). Распределение каннабиноидных рецепторов имеет сходство у нескольких видов млекопитающих — это свидетельствует о том, что эти рецепторы закреплены в процессе эволюции. Выделен эндогенный лиганд каннабиноидных рецепторов — анандимид, производное арахидоновой кислоты (Devane et al., 1992). Возможно, эти научные достижения помогут лучше понять механизмы развития злоупотребления марихуаной и зависимости от нее.

Клинические аспекты действия марихуаны. Фармакологическое действие Δ -9-ТГК зависит от дозы, пути введения, длительности и частоты употребления, индивидуальной восприимчивости и обстоятельств применения. Токсическое действие марихуаны проявляется изменениями настроения, восприятия, мотивации. Но главный эффект, ради которого большинство лиц употребляет марихуану, — это ощущение эйфории. Лица, употребляющие наркотические средства, утверждают, что «кайф», получаемый от психостимуляторов и опиоидов, различается. Эффект зависит от дозы, но в среднем ощущение эйфории после выкуривания марихуаны продолжается около 2 ч. В течение этого времени наблюдаются изменения когнитивных функций, восприятия, времени реакции, памяти, способности к обучению. Нарушение координации движений и способности следить за движущимися предметами сохраняются в течение нескольких часов после регресса эйфории. Эти нарушения могут существенно затруднить вождение автомобиля или обучение в школе.

Марихуана вызывает и другие сложные феномены, например, ощущение ускоренного течения мыслей или обостренное чувство голода. Иногда сообщают о более ярких сексуальных ощущениях или склонности к озарению на фоне «кайфа», получаемого от марихуаны. Однако отсутствуют исследования, которые бы попытались бы дать объективную оценку этим утверждениям.

Могут возникать и неприятные реакции, например панические атаки или галлюцинации и даже острый психоз. В нескольких опросах было показано, что 50–60% лиц, употреблявших марижуану, по крайней мере однократно испытывали подобные тревожные переживания. Они чаще возникают при применении более высоких доз и при пероральном приеме, а не при выкуривании марижуаны, поскольку в последнем случае имеется возможность регулировать дозу в зависимости от получаемого эффекта. Хотя нет убедительных доказательств, что марижуана может вызывать шизофреноподобный синдром, имеются многочисленные клинические сообщения о том, что она способна спровоцировать рецидив у лиц с проявлениями шизофрении в анамнезе. Больные шизофренией в состоянии ремиссии особенно чувствительны к негативному влиянию марижуаны на психический статус.

Один из наиболее противоречивых эффектов, приписываемых марижуане, — способность вызывать «амотивационный синдром». Этот термин — не официальный диагноз; он используется для обозначения состояния молодых людей, которые отошли от любой социальной активности, не проявляют ни малейшего интереса к школе, работе или другой целенаправленной активности. Когда эти проявления возникают у человека, злоупотребляющего марижуаной, то именно последняя считается их причиной. Однако нет данных, которые бы демонстрировали причинно-следственную связь между употреблением марижуаны и утратой мотивации. Не доказано, что марижуана повреждает клетки головного мозга или вызывает какие-либо стойкие функциональные изменения. Экспериментальные данные показывают, что нарушение способности ориентироваться в лабиринте сохраняется в течение нескольких недель после приема последней дозы. Это соответствует клиническим данным, согласно которым, после того как лица, длительно употреблявшие высокие дозы марижуаны, отказываются от наркотика, происходит постепенная нормализация психического статуса.

Терапевтический эффект. Имеются сообщения о нескольких полезных свойствах марижуаны. Так, она способна уменьшать тошноту, возникающую как побочное действие химиопрепаратов при лечении онкологических заболеваний, оказывает миорелаксирующее действие, противосудорожный эффект, уменьшает внутриглазное давление при глаукоме. Пациенты, страдающие СПИДом, сообщают, что курение марижуаны улучшает аппетит и помогает предупредить похудание, часто наблюдаемое при этом заболевании. Аналогичный эффект наблюдается и у терминальных онкологических больных. Однако платой за эти полезные свойства служит психотропный эффект, который может затруднять нормальную жизнедеятельность. Таким образом, вопрос о преимуществах марижуаны перед традиционными методами лечения этих состояний остается открытым. Маринол (дронабинол) — синтетический каннабиноид, который принимают внутрь для ослабления тошноты или похудания. Приверженцы выкуривания марижуаны (остающегося противозаконным) утверждают, что пероральный прием не позволяет адекватно титровать дозу. Поэтому дронабинол оказывается не столь эффективным, как выкуривание растительного продукта. С клонированием каннабиноидных рецепторов и обнаружением их эндогенного лиганда появилась надежда, что будут разработаны препараты, способные оказывать терапевтический эффект марижуаны, но лишённые ее психотропного побочного действия.

Синдром зависимости от каннабиноидов. К большинству эффектов марихуаны как у человека, так и у лабораторных животных развивается толерантность (Jones, 1981). Толерантность может развиваться быстро — уже после употребления нескольких доз, но столь же быстро и исчезает. Однако у лабораторных животных толерантность к высоким дозам препарата может сохраняться в течение длительного периода после прекращения его поступления. Абстинентные симптомы у больных, обратившихся за медицинской помощью, обычно отсутствуют. На практике относительно немногие лица когда-либо требовали лечения по поводу зависимости от марихуаны. Тем не менее, у человека описан синдром отмены марихуаны (табл. 8.8). В экспериментальной ситуации абстинентный синдром может возникать после регулярного введения внутрь высоких доз марихуаны. В клинической практике он наблюдается только у тех лиц, кто употреблял марихуану ежедневно, а затем прекратил ее введение. Компульсивное или регулярное употребление марихуаны, по-видимому, мотивировано не страхом перед абстинентным синдромом, хотя этот вопрос требует систематического исследования. В 1997 году, согласно данным, полученным от сотрудников программ борьбы со злоупотреблением психоактивными веществами, примерно 100 000 лиц проходили лечение по поводу зависимости от марихуаны.

Лечение зависимости от марихуаны. Специфической терапии при злоупотреблении марихуаной или зависимости от нее не разработано. Лица, злоупотребляющие марихуаной, могут страдать сопутствующей депрессией и нуждаться в лечении антидепрессантами, однако этот вопрос требует индивидуального решения. Следует учитывать, что выраженные аффективные симптомы могут возникать на фоне исчезновения эффекта марихуаны. Остаточный эффект вещества может сохраняться в течение нескольких недель.

ГАЛЛЮЦИНОГЕНЫ

Искажения восприятия, такие как галлюцинации или иллюзии, а также расстройства мышления (например, паранойя) могут вызываться многими препаратами, если их принимают в токсических дозах. Искажения восприятия и галлюцинации могут также наблюдаться в период абстинентного синдрома при прекращении употребления седативных веществ (например, алкоголя или барбитуратов). Тем не менее некоторые

Таблица 8.8. Проявления абстинентного синдрома при прекращении приема марихуаны

Беспокойство
Раздражительность
Легкое возбуждение
Инсомния
Изменения ЭЭГ во время сна
Тошнота, мышечные спазмы

вещества вызывают нарушения восприятия, мышления и аффективные расстройства даже в низких дозах, которые не оказывают существенного воздействия на память и ориентацию. Подобные вещества часто называют галлюциногенами (психоделиками). Однако их употребление не всегда приводит к появлению галлюцинаций. В США к наиболее часто используемым психоделикам относятся диэтиламид лизергиновой кисло-

ты (ЛСД), фенциклидин (РСР), метиленидиоксиметамфетамин (МДМА, «экстази») и различные холинолитические средства (атропин, бензотропин). Использование этих веществ привлекло общественное внимание в 60–70-х годах, но затем, в 80-х, их употребление снизилось. В 1989 году употребление галлюциногенов в США вновь стало возрастать. В 1993 году 11,8% студентов колледжей сообщали, что употребляли одно из этих веществ хотя бы однократно. Тенденция к росту употребления была особенно выражена у подростков, начиная с 8-го класса.

Хотя психоделический эффект могут вызывать различные вещества, основные психоделические средства принадлежат к двум группам. Индоламиновые галлюциногены включают ЛСД, ДМТ (N, N-диметилтриптамин), псилоцибин. К фенетиламинам относятся мескалин, *диметоксиметиламфетамин (ДОМ)*, *метиленидиоксиамфетамин (МДА)* и МДМА. Препараты обеих групп имеют сильное сродство к серотониновым 5-HT₂-рецепторам (Titeler et al., 1988), но отличаются и сродством к другим подтипам 5-HT-рецепторов. Существует сильная корреляция между относительным сродством этих соединений к 5-HT₂-рецепторам и их способностью вызывать галлюцинации у человека (Rivier, Pilet, 1971). Роль 5-HT₂-рецепторов в развитии галлюцинаций подтверждается также и тем, что антагонисты этих рецепторов, например, ритансерин, эффективно блокируют поведенческие и электрофизиологические реакции, вызываемые галлюциногенами у экспериментальных животных. Недавние исследования связывания, проведенные с клонированными 5-HT-рецепторами, показали, что ЛСД взаимодействует с большинством из 14 подтипов этих рецепторов в наномолярных концентрациях. Таким образом, сомнительно, чтобы психоделический эффект был связан с воздействием на какой-либо один из подтипов серотониновых рецепторов (Regoutka, 1994). ЛСД — наиболее активный препарат этой группы, вызывающий значительный психоделический эффект даже в такой низкой дозе, как 25–50 мкг. Следовательно, ЛСД в 3000 раз активнее мескалина.

ЛСД продается на подпольном рынке в различных формах. Одна из таких популярных современных форм представляет собой почтовые марки, на которые нанесено клеящее вещество, содержащее различную дозу ЛСД (от 50 до 300 мг и более). Хотя большинство образцов продаваемых как ЛСД, действительно содержит ЛСД, образцы ядовитых грибов и других растительных веществ, продаваемые как псилоцибин и другие психоделики, редко содержат заявленный галлюциноген.

У людей действие галлюциногенов вариабельно, даже у одного и того же человека в разное время. Помимо дозы вещества, его действие зависит от индивидуальной чувствительности и внешних условий. ЛСД после применения внутрь быстро всасывается и начинает действовать в течение 40 мин. Эффект достигает пика через 2–4 ч и затем регрессирует в течение 6–8 часов. В дозе 100 мкг ЛСД вызывает искажение восприятия и галлюцинации, а также аффективные изменения, включая эйфорию или депрессию, паранойю, интенсивное возбуждение и иногда ощущение паники. Признаками употребления ЛСД могут служить: широкие зрачки, повышенное артериальное давление, учащенный пульс, гиперемия кожных покровов, слюноотечение, слезотечение, оживление рефлексов. Искажение зрительного восприятия особенно выражено при применении ЛСД. Цвета кажутся более интенсивными, форма предметов может искажаться, человек обращает внимание на необычные нюансы, например, на рисунок роста волос на тыле кисти. Сообщалось, что эти вещества могут повысить эффективность психотерапии и способствовать лечению зависимости и других психических расстройств. Однако эти сообщения не подкреплены контролируемыми исследованиями. В настоящее время нет оснований считать эти препараты лечебными.

Так называемое «плохое путешествие» («bad trip») характеризуется интенсивной тревогой, хотя иногда отмечается тяжелая депрессия и суицидальные идеи. Обычно выражены зрительные расстройства. «Плохое путешествие», связанное с применением ЛСД, трудно отличить от реакции на холинолитические средства и фенциклидин. До настоящего времени отсутс-

твуют документированные случаи летального исхода, вызванного применением ЛСД, однако сообщалось о несчастных случаях с летальным исходом и самоубийствах, возникающих на фоне действия ЛСД или вскоре после прекращения его действия. Затяжные психотические реакции, продолжающиеся два дня и более, могут возникать после приема галлюциногена внутрь. У предрасположенных лиц эти вещества могут провоцировать шизофреноподобные эпизоды. Кроме того, по некоторым данным, длительное употребление этих веществ может приводить к развитию стойкого психотического расстройства (McLellan et al., 1979). Частое применение психоделических веществ встречается редко, и поэтому толерантность обычно не развивается. К поведенческим изменениям, вызываемым ЛСД, толерантность развивается, если вещество употребляют 3–4 раза в день, однако абстинентный синдром не развивается. На экспериментальных моделях продемонстрирована перекрестная толерантность между ЛСД, мескалином и псилоцибином.

Лечение злоупотребления галлюциногенами. Из-за непредсказуемости действия психоделических веществ каждое их применение несет с собой определенный риск. Хотя зависимости и пристрастия не развивается, медицинская помощь может потребоваться при «плохих путешествиях». Иногда кажется, что тяжелое возбуждение требует применения лекарственных препаратов, однако необходимый эффект в этой ситуации может оказать обычная успокаивающая беседа. Антипсихотические средства (антагонисты дофаминовых рецепторов) могут усилить неприятные переживания. Может быть эффективным назначение диазепама, 20 мг внутрь. Особенно неблагоприятное последствие ЛСД и других аналогичных средств заключается в возникновении эпизодических зрительных расстройств, которые наблюдаются у небольшой части лиц, в прошлом употреблявших ЛСД. Этот феномен был назван «флэшбэком» и напоминает ощущения, возникавшие на фоне действия ЛСД. В настоящее время в официальных классификациях он обозначается как персистирующее расстройство восприятия, вызванное галлюциногенами (DSM-4, 1994 г). Данный феномен проявляется ложными изображениями на периферии поля зрения, потоком цветовых геометрических псевдогаллюцинаций, позитивными следовыми образами (Abraham, Aldridge, 1993). В половине случаев это расстройство зрения остается стабильным и, таким образом, представляет собой стойкое нарушение функционирования зрительного анализатора. К провоцирующим факторам относятся стресс, утомление, нахождение в темном помещении, прием марихуаны, нейролептиков, тревожное состояние.

МДМА («экстази»). МДМА и МДА — фенилэтиламины, которые обладают как стимулирующим, так и психоделическим действием. МДМА приобрело популярность в 80-х годах в некоторых студенческих городках благодаря способности обострять чувственные способности и рефлексию. Это вещество было рекомендовано некоторыми психотерапевтами для повышения эффективности лечения, однако отсутствуют данные, которые бы подтверждали это мнение. Острый эффект вещества зависит от дозы и характеризуется тахикардией, сухостью во рту, сведением челюстей, болями в мышцах и, при приеме более высоких доз, зрительными галлюцинациями, возбуждением, гипертермией и паническими атаками.

МДА и МДМА вызывают дегенерацию серотонинергических нейронов и их аксонов у крыс (Ricaurte et al., 1985). Хотя этот эффект не был показан у человека, в цереброспинальной жидкости лиц, длительно употреблявших МДА, отмечен

низкий уровень метаболитов серотонина. Таким образом, это вещество, возможно, оказывает нейротоксическое действие, в то время как предполагаемая польза МДМА не доказана.

Фенциклидин. По своему фармакологическому действию отличается от других психоделиков, прототипом которых служит ЛСД. Первоначально фенциклидин был предложен как анестетик в 50-х годах, однако не стал применяться из-за высокой частоты делириев и галлюцинаций в послеоперационном периоде. Он был отнесен к диссоциативным анестетикам, поскольку в состоянии анестезии у больных сохраняется сознание, у них отмечают немигающий взгляд, застывшее лицо и ригидные мышцы. Злоупотребление этим препаратом началось с 70-х годов. Вначале его принимали внутрь, а затем стали выкуривать, что обеспечивало лучший контроль над дозой. Действие препарата было исследовано на здоровых добровольцах. В дозе 0,05 мг/кг фенциклидин вызывает эмоциональное притупление, обеднение мышления, причудливые реакции в проективных тестах. Фенциклидин может также вызвать кататоническую позу и шизофреноподобный синдром. Лица, употребляющие высокие дозы препарата, могут активно реагировать на галлюцинации, проявлять враждебность и агрессивное поведение. Анестетический эффект усиливается с увеличением дозы. У них могут наблюдаться сопор или кома, сопровождающиеся мышечной ригидностью, рабдомиолизом, гипертермией. При интоксикации у больных может наблюдаться прогрессирующее ухудшение состояния от агрессивного поведения до развития комы с наличием широких не реагирующих зрачков и высоким артериальным давлением.

Фенциклидин обладает высоким сродством к структурам коры и лимбической системы, приводя к блокаде N-метил-D-аспарататного (NMDA) типа глутаматных рецепторов. Некоторые опиоиды и другие средства оказывают такой же эффект, как и фенциклидин, на лабораторных моделях и специфически связываясь с этими же рецепторами. По некоторым данным, стимуляция NMDA-рецепторов большим количеством возбуждающих аминокислот является одним из звеньев «ишемического каскада», приводящего к смерти нейронов. В связи с этим существует интерес к созданию аналогов фенциклидина, которые бы также блокировали NMDA-рецепторы, но не оказывали психотропного действия.

Фенциклидин вызывает у приматов феномен подкрепления, о чем свидетельствуют эксперименты с самовведением вещества, которые приводят к интоксикации (Balster et al., 1973). Люди чаще всего употребляют фенциклидин эпизодически, но примерно в 7% случаев, по данным некоторых исследований, наблюдается ежедневное употребление. По некоторым данным, у животных развивается толерантность к поведенческим эффектам РСР, однако у человека этот феномен систематически не изучался. У приматов после прерывания ежедневного введения наблюдаются абстинентные проявления — сонливость, тремор, эпилептические припадки, диарея, пилоэрекция, бруксизм, вокализации.

Лечение злоупотребления фенциклидином. При передозировке необходимы лишь поддерживающие меры, поскольку нет препарата, блокирующего действия фенциклидина, а эффективность мер по ускорению выведения фенциклидином не доказана. Хотя есть рекомендации по подкислению мочи. Кома при передозировке фенциклидином

может продолжаться от 7 до 10 дней. Возбуждение или психотическое состояние, вызванное фенциклидином, можно купировать введением диазепама. Стойкие психотические расстройства требуют назначения нейролептиков, например, галоперидола. Поскольку фенциклидин обладает холинолитическим действием, следует избегать нейролептиков с аналогичным эффектом, например, хлорпромазина.

ИНГАЛЯНТЫ

К ингалянтам относятся несколько различных категорий химических веществ, которые испаряются при комнатной температуре и при вдыхании могут вызывать резкие изменения психического статуса. Примерами могут служить толуол, керосин, бензин, тетрагидрохлорид углерода, амилнитрат, закись азота. Растворители (например, толуол) обычно употребляются детьми, начиная с 12-летнего возраста. Вещество обычно помещается в пластиковый пакет, и его вдыхают. Через несколько минут возникают головокружение и интоксикация. Широко применяются также аэрозоли, содержащие фторуглеродные растворители. Длительное или ежедневное употребление может привести к повреждению нескольких систем организма: нарушению сердечного ритма, угнетению костного мозга, дегенерации головного мозга, повреждению печени, почек, периферических нервов. Возможен летальный исход, вероятно, связанный с нарушением сердечного ритма, особенно при физической нагрузке или обструкции верхних дыхательных путей.

Амилнитрат вызывает расслабление гладкой мускулатуры и в прошлом применялся для лечения стенокардии. Это желтая летучая легко воспламеняющаяся жидкость с фруктовым запахом. В последние годы амилнитрат и бутилнитрат использовались для расслабления гладкой мускулатуры и усиления оргазма, особенно гомосексуалистами-мужчинами. Его приобретают в форме комнатных дезодорантов. Он может вызывать возбуждение, ощущение прилива крови, головокружение. Побочные эффекты включают сердцебиения, ортостатическую гипотензию, головную боль, в тяжелых случаях возможна потеря сознания.

Газообразные анестетики, например, закись азота или галотан, иногда используются для получения интоксикации медицинскими работниками. Закисью азота злоупотребляют также работники общественного питания, поскольку она выпускается в одноразовых маленьких алюминиевых емкостях, используемых при взбивании крема. Закись азота вызывает эйфорию, анальгезию, а затем и потерю сознания. О компульсивном использовании и хронической интоксикации сообщается редко, но существует риск передозировки, связанные со злоупотреблением этим анестетиком.

ЛЕЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ

Лечение злоупотребления психоактивными веществами и зависимости от них должно зависеть от характера вещества и индивидуальных особенностей каждого конкретного пациента. Алгоритм, изображенный на рис. 8.1, учитывает различные терапевтические

возможности. Для каждой категории психоактивных веществ представлено имеющееся медикаментозное лечение. Лечение невозможно без знания фармакологических особенностей веществ, употребляемых пациентом, или их комбинации. Это особенно важно при лечении передозировки или проведении детоксикации у пациента с абстинентным синдромом. Важно понимать, что лечение зависимости требует многих месяцев и лет реабилитации. Поведенческие стереотипы, выработанные за время тысячекратных введений препарата, не исчезнут после детоксикации и даже после типичной 28-дневной стационарной реабилитационной программы. Необходимо длительное амбулаторное лечение. Хотя предпочтительнее стремиться к полному воздержанию, на практике многие пациенты подвергаются соблазнам, заставляющим их повторно начать употребление препарата, в связи с чем могут потребоваться повторные курсы лечения. В этом случае может быть эффективной поддерживающая терапия, как, например, длительное лечение метадонем при опиоидной зависимости. Этот процесс можно сравнить с лечением других хронических заболеваний, например, сахарного диабета, бронхиальной астмы или артериальной гипертензии, при которых требуется длительный прием лекарственных препаратов, а полное выздоровление маловероятно. Если рассматривать зависимость в контексте хронического заболевания, то существующее лечение зависимости можно считать довольно эффективным (McLellan et al., 1992; O'Brain, 1994). Длительное лечение сопровождается улучшением физического и психического статуса, а также социальной и профессиональной деятельности. К сожалению, из-за общего пессимизма в медицинском сообществе, касающегося эффективности лечения, терапевтические усилия главным образом направляют на коррекцию осложнений — легочных, сердечно-сосудистых, печеночных, а не на коррекцию поведенческих изменений, связанных с зависимостью. Между тем, направляя усилия на лечение самой зависимости, можно предупредить соматические осложнения, а это требует длительной программы реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

- Abraham H.D., Aldridge A. Adverse consequences of lysergic acid diethylamide. *Addiction*. 1993; 88: 1327.
- Alterman A.I., Droba M., Antelo R.E. et al. Amantadine may facilitate detoxification of cocaine addicts. *Drug. Alcohol. Depend.* 1992; 31: 19–29.
- American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.
- Anthony J.C., Warner L.A., Kessler R.C. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the National Comorbidity Survey. *Exper. Clin. Psychopharmacol.* 1994; 2: 244–268.
- Auriacombe M., Tignol J., Le Moal M., Stinus L. Transcutaneous electrical stimulation with limoge current potentiates morphine analgesia and attenuates opiate abstinence syndrome. *Biolog. Psychiat.* 1990; 28: 650–656.
- Balster R.L., Johanson C.E., Harris R.T., Schuster C.R. Phencyclidine self-administration in the rhesus monkey. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1973; 1: 167–172.
- Batki S.L., Manfredi L., Jacob P. III, Jones R.T. Fluoxetine for cocaine dependence in methadone maintenance: Quantitative plasma and urine cocaine/benzoylecgonine concentrations. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1993; 13: 243–250.
- Benowitz N.L., Porchet H., Sheiner L., Jacob P. III. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: Comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1988; 42: 2439–2445.
- Benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse. Task Force Report of the American Psychiatric Association, Washington D.C., 1990.

- Chasnoff I.J., Griffith D.R., MacGregor S. et al. Temporal patterns of cocaine use in pregnancy: Perinatal outcome. *J.A.M.A.* 1989; 261: 1741–1744.
- Devane W.A., Dysarz F.A., Johnson M.R. et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol.* 1988; 34: 605–613.
- Devane W.A., Hanus L., Breuer A. et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992; 258: 1946–1949.
- DeWit H., Pierri J., Johanson C.E. Assessing individual differences in alcohol preference using a cumulative dosing procedure. *Psychopharmacology*. 1989; 98: 113.
- Ellison F., Ellison W., Daulouede J.P. et al. Opiate withdrawal and electro stimulation. *L'Encephale* 1987; 13: 225–229.
- Fowler J.S., Volkow N.D., Wang G.-J. et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature*. 1996; 379: 733–736.
- Gariti P., Auriacombe M., Incmikoski R. et al. A randomized double-blind study of neuroelectric therapy in opiate and cocaine detoxification. *J. Substance. Abuse*. 1992; 4: 299–308.
- Gawin F.H., Kleber H.D., Byck R. et al. Desipramine facilitation of initial cocaine abuse. *Arch. Gen. Psychiat.* 1989; 46 (2): 117–121.
- Gianoulakis C., Angelogianni P., Meaney M. et al. Endorphins in individuals with high and low risk for development of alcoholism, in Reid L.D. (ed). *Opioids, Bulimia and Alcohol Abuse and Alcoholism*. New York, Springer-Verlag, 1990, pp. 229–246.
- Grant I. Alcohol and the brain: Neuropsychological correlates. *J. Consult. Clin. Psychol.* 1987; 55: 310–324.
- Harris R.A., Brodie M.S., Dunwiddie T.V. Possible substrates of ethanol reinforcement: GABA and dopamine, in Kalivas P.W., Samson H.H. (eds). *The neurobiology of drug and alcohol addiction*. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1992; 654: 61–69.
- Hayashida M., Alterman A., McLellan A.T. et al. Comparative effectiveness of inpatient and outpatient detoxification of patients with mild to moderate alcohol withdrawal syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 358–365.
- Hearn W.L., Flynn D.D., Hime G.W. et al. Cocaethylene: A unique cocaine metabolite displays high affinity for the dopamine transporter. *J. Neurochem.* 1991; 56: 698–701.
- Herkenham M.A. Localization of cannabinoid receptors in brain: Relationship to motor and reward systems, in Korenman S.G., Barchas J.D. (eds). *Biological Basis of Substance Abuse*. New York, Oxford University Press, 1993, pp. 187–200.
- Higgins S.T., Budney A.J., Bickel W.K. et al. Outpatient behavioral treatment for cocaine dependence: One-year outcome. *Exper. Clin. Psychopharmacol.* 1995; 3 (2): 205–212.
- Johnson R.E., Jaffe J.H., Fudala P.J. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *J.A.M.A.* 1992; 267: 2750–2755.
- Jones R.T., Benowitz N.L., Herning R.I. Clinical review of cannabis tolerance and dependence. *J. Clin. Pharmacol.* 1981; 21: 143 S–152 S.
- Kales A., Scharf M.B., Kales J.D., Soldatos C.R. Rebound insomnia a potential hazard following withdrawal of certain benzodiazepines. *J.A.M.A.* 1979; 241 (16): 1692–1695.
- Kalivas P.W., Duffy P. Effect of acute and daily cocaine treatment on extracellular dopamine in the nucleus accumbens. *Synapse*. 1990; 5: 48–58.
- Kosten T.A. Cocaine attenuates the severity of naloxone precipitated opioid withdrawal. *Life Sciences*. 1990; 47: 1617–1623.
- Kreek M.J. Rationale for maintenance pharmacotherapy of opiate dependence, in O'Brien C.P., Jaffe J. (eds). *Addictive States*. New York, Raven Press, 1992, pp. 205–230.
- Lader M., File S. The biological basis of benzodiazepine dependence. *Psychol. Med.* 1987; 17: 539–547.
- Lucki I., Rickels K., Geller A.M. Chronic use of benzodiazepines and psychomotor and cognitive test performance. *Psychopharmacology*. 1986; 88: 426–433.
- Martin W.R., Jasinski D. Psychological parameters of morphine in man: Tolerance, early abstinence, protracted abstinence. *J. Psychiat. Res.* 1969; 7: 9–16.
- Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J. et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990; 346: 561–564.
- McLellan A.T., O'Brien C.P., Metzger D. et al. How effective is substance abuse treatment-compared to what? in O'Brien C.P., Jaffe J. (eds). *Addictive States*. New York, Raven Press, 1992, pp. 231–252.
- McLellan A.T., Woody G.E., O'Brien C.P. Development of psychiatric illness in drug abusers. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301: 1310–1314.
- Mello N.K. Short-term memory function in alcohol addicts during intoxication, in Gross M.M. (ed). *Alcohol Intoxication and Withdrawal: Experimental Studies, Proceedings of the 39th International Congress on Alcoholism and Drug Dependence*. New York, Plenum Press, 1973, pp. 333.
- Mello N.K., Mendelson J.H., Bree M.P., Lukas S.E. Buprenorphine suppresses cocaine self-administration by rhesus monkeys. *Science*. 1989; 245: 859–862.

- Mendelson J.H., Mello N.K. Biologic concomitants of alcoholism. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301: 912–921.
- Naranjo C.A., Bremner K.E. Serotonin-altering medications and desire, consumption and effects of alcohol-treatment implications, in Jansson B., Jornvall H., Rydberg U. et al. (eds). *Toward a Molecular Basis of Alcohol Use and Abuse*. Basel, Switzerland, Birkhauser Verlag, 1992, pp. 209–229.
- Nestler E., Aghajanian G. Molecular biology of addiction. *Science*. 1997 (in press).
- O'Brien C.P. A range of research based pharmacotherapies for addiction. *Science*. 1997 (in press).
- O'Brien C.P. Treatment of alcoholism as a chronic disorder, in Jansson B., Jornvall H., Rydberg U. et al (eds). *Toward a Molecular Basis of Alcohol Use and Abuse*. Basel, Switzerland, Birkhauser Verlag, 1994, pp. 349–359.
- O'Brien C.P., Childress A.R., McLellan A.T., Ehrman R. Classical conditioning in drug-dependent humans, in Kalivas P.W., Samson H.H. (eds). *The neurobiology of drug and alcohol addiction*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1992; 654: 400–415.
- Peroutka S.J. 5-Hydroxytryptamine receptor interactions of *d*-lysergic acid diethylamide, in Pletscher A., Ladewig D. (eds). *50 Years of LSD*. New York, Parthenon Publishing, 1994, pp. 19–26.
- Post R.M., Weiss S.R.B., Pert A. et al. Chronic cocaine administration: Sensitization and kindling effects, in *Cocaine: Clinical and Biobehavioral Aspects*. New York, Oxford University Press, 1987, pp. 109–173.
- Ricuarte G., Byran G., Strauss L. et al. Hallucinogenic amphetamine selectively destroys brain serotonin nerve terminals. *Science*. 1985; 229: 986–988.
- Ritz M.C., Lamb R.J., Goldberg S.R., Kuhar M.J. Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science*. 1987; 237: 1219–1223.
- Rivier L., Pilet P.E. Composes hallucinogenes indoliques naturels. *Annee Biol.* 1971; 129–149.
- Rothenberg S., Schottenfeld S., Meyer R.E. et al. *Psychopharmacology* 1977; 52: 299.
- Russell M.A.H. Nicotine intake and its regulation by smokers, in Martin W.D., Van Loon G.R., Iwamoto E.T., Davis L. (eds). *Tobacco Smoking and Nicotine*. New York, Plenum Press, 1987. p. 25.
- Satel S.L., Price L.H., Palumbo J. et al. Clinical phenomenology and neurobiology of cocaine abstinence: A prospective inpatient study. *Am. J. Psychiat.* 1991; 148: 1712–1716.
- Satel S.L., Southwick S.M., Gawin F.H. Clinical features of cocaine induced paranoia. *Am. J. Psychiat.* 1991; 148: 495–598.
- Schuckit M.A. Advances in understanding the vulnerability to alcoholism, in O'Brien C.P., Jaffe J. (eds). *Addictive States*. New York, Raven Press, 1992, pp. 93–108.
- Schuckit M.A. *Drug and Alcohol Abuse: A Clinical Guide to Diagnosis and Treatment*. New York, Plenum Press, 1989, pp. 85–86.
- Schuckit M.A. Low level of response to alcohol. *Am. J. Psychia.* 1994; 151 (2): 184–189.
- Siegel S. Morphine analgesic tolerance: Its situation specificity supports a pavlovian conditioning model. *Science*. 1976; 193: 323–325.
- Silverman K., Evans S.M., Strain E.C., Griffith R.R. Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327 (16): 1109–1114.
- Srivastava E.D., Russell M.A.H., Feyerabend C. et al. Sensitivity and tolerance to nicotine in smokers and nonsmokers. *Psychopharmacology*. 1991; 105: 63–68.
- Titeler M., Lyon R.A., Glennon R.A. Radioligand binding evidence implicates the brain 5-HT₂ receptor as a site of action for LSI and phenylisopropylamine hallucinogens. *Psychopharmacology*. 1988; 94: 213–215.
- Volkow N.D., Fowler J.S., Wolf A.P. Use of PET to study cocaine in the human brain, in Rapaka R., Kuhar M. (eds). *Emerging Techniques for Drug Abuse Research*. NIH Research Monograph Washington, D.C., 112: 168–179, 1981.
- Volpicelli J.R., Alterman A.I., Hayashida M., O'Brien C.P. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch. Gen. Psychiat.* 1992; 49: 876–880.
- Weiss F., Lorang M.T., Bloom F.E. Koob G.F. Oral alcohol self-administration stimulates dopamine release in the rat nucleus accumbens: Genetic and motivational determinants. *J. Pharmacol. Exper. Therapeutics*. 1993; 267 (1): 250–267.
- Weiss S.R.B., Post R.M., Szele F. et al. Chronic carbamazepin inhibits the development of local anesthetic seizures kindled by cocaine and lidocaine. *Brain Research*. 1989; 497: 72–79.
- Wikler A. Conditioning of successive adaptive responses to the initial effects of drugs. *Conditional Reflex*. 1973; 8: 193–210.

ГЛАВА 9

ДЕМЕНЦИЯ И ДЕЛИРИЙ

К. Л. Девис, С.К. Самуэльс

В главе обсуждаются диагностика, прогноз и стратегия лечения деменции и делирия с акцентом на фармакотерапии этих состояний. Фармакологическое лечение когнитивных и поведенческих проявлений болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, СПИД-деменции, деменции с тельцами Леви разработано в различной степени в силу ограниченного понимания патогенеза этих заболеваний. Фундаментальные исследования патогенеза болезни Альцгеймера привели к разработке ингибиторов холинэстеразы, таких как такрин или донепезил. В настоящее время изучаются возможности лечения и другими средствами, предупреждающими повреждение и гибель нейронов, а также агонистами мускариновых рецепторов, адренергическими и противовоспалительными средствами, кальциевыми модуляторами, эстрогенами, антиоксидантами, средствами, влияющими на метаболизм амилоидного белка и тау-протеина. При деменции любого происхождения нередко встречаются депрессия, психоз, расстройства сна, тревожность, которые требуют соответствующей фармакологической и немедикаментозной терапии.

От деменции следует отличать делирий, выявление причины которого в решающей степени влияет на выбор лечения. Связанные с делирием поведенческие нарушения (нарушения сна, психоз, аффективная лабильность, тревожность, психомоторное возбуждение) часто поддаются коррекции фармакологическими средствами или немедикаментозными методами.

ДЕМЕНЦИЯ

В данной главе представлены заболевания, чаще всего вызывающие деменцию, — **болезнь Альцгеймера (БА), сосудистая деменция (СД), ВИЧ-энцефалопатия (СПИД-деменция) и деменция с тельцами Леви (ДТЛ)**. В совокупности на их долю приходится более 80% случаев деменции (Smell et al., 1997). В главе рассмотрены клинические проявления, диагностика, патогенез и стратегии лечения этих состояний.

Определение и клиническая характеристика

Согласно DSM-IV, деменцию диагностируют при нарушениях памяти, приводящих к функциональному дефекту и сочетающихся по меньшей мере с двумя из следую-

щих расстройств: афазией, апраксией, агнозией и нарушением высших регулирующих (executive) функций. Наличие делирия исключает диагноз деменции (American Psychiatric Association, 1994).

Наиболее частая причина деменции в США — БА, далее по частоте следуют СД и ДТЛ. Деменцию могут вызвать и другие заболевания: болезнь Паркинсона, ВИЧ-энцефалопатия, болезнь Пика и другие лобно-височные деменции, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Крейтцфельда—Якоба, болезнь Галлервордена—Шпатца, нейросифилис, токсические поражения мозга (например, алкогольная деменция). Когнитивные нарушения возможны и при таких психических заболеваниях, как шизофрения, биполярное расстройство, депрессия, делирий. Важно дифференцировать эти состояния, потому что они имеют разный прогноз и лечение.

Эпидемиология

Заболеваемость деменцией варьирует от 30,5/1000 в год у мужчин до 48,2/1000 в год у женщин (Bachman, 1992). В Швеции у лиц в возрасте 85—88 лет заболеваемость достигает 90,1/1000 в год (61,3/1000 у мужчин и 102,7/1000 у женщин). Заболеваемость болезнью Альцгеймера составляет 36,3/1000 в год, сосудистой деменцией — 39,0/1000 в год, другими формами деменции — 9,1/1000 в год (Aevarsson et al., 1996).

Клинические проявления

Деменция может проявляться повышенной забывчивостью, изменением личности, снижением инициативы, ослаблением критики, затруднениями при выполнении привычных заданий, трудностями в подборе слов, нарушением абстрактного мышления, расстройствами поведения и настроения (Alzheimer's Association, 1994). К «некогнитивным» проявлениям деменции относят расстройства сна, блуждание, депрессию, психоз и другие поведенческие нарушения. «Некогнитивные» симптомы часто нарушают жизнедеятельность больного и служат основной причиной обращения к врачу.

Критерии диагностики

Необходимость точной диагностики деменции и установления ее причины диктуется различиями в прогнозе и подходах к лечению при деменциях разного генеза. В некоторых случаях деменции достоверный диагноз может быть установлен только патоморфологически, тогда как в других случаях, например, при деменции, вызванной токсическим поражением мозга, диагностически значимых патоморфологических изменений не выявляется.

Для диагностики деменции разработаны различные диагностические критерии. Например, для диагностики БА существуют критерии DSM-IV и NINCDS/ADRDA (National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association). Диагностические критерии DSM-IV основываются

на популяционных исследованиях и экспертном консенсусе, критерии NINCDS/ADRDA разработаны рабочей группой экспертов, установившей единые критерии для исследовательских целей (McKhann et al., 1984) (табл. 9.1 и 9.2). Использование единых критериев диагностики делает возможным сопоставление и обобщение результатов исследований, полученных разными авторами.

Обследование больных с деменцией

Обследование больных с деменцией проводится в соответствии с практическими рекомендациями, разработанными на основе экспертного консенсуса (McKhann et al., 1982; Chiu et al., 1992; Roman et al., 1993; Chiesi, 1996; McKheith et al., 1996; American Psychiatric Association, 1997). Оно включает тщательный сбор анамнеза с выяснением истории развития симптомов, перенесенных заболеваний и оперативных вмешательств,

Таблица 9.1. Критерии клинической диагностики болезни Альцгеймера NINCDS/ADRDA (по McKhann et al., 1984)

1. Клинический диагноз возможной болезни Альцгеймера может быть установлен при:
 - наличии синдрома деменции в отсутствие других неврологических, психиатрических или системных заболеваний, способных вызвать деменцию, но при атипичности начала, клинических проявлений или течения;
 - наличии второго системного или неврологического заболевания, которое способно вызвать деменцию, но не может рассматриваться как причина деменции в данном случае;
 - постепенно прогрессирующем тяжелом нарушении одной когнитивной функции в отсутствие других выявленных в научных исследованиях причин
2. Критерии клинического диагноза вероятной болезни Альцгеймера следующие:
 - деменция, установленная по данным клинического осмотра, результатам Краткого исследования психического статуса (Mini-Mental Test) или аналогичных тестов и подтвержденная при нейропсихологическом исследовании; нарушение в двух или более когнитивных сферах;
 - прогрессирующее ухудшение памяти и других когнитивных функций;
 - отсутствие нарушений сознания;
 - начало заболевания в возрасте от 40 до 90 лет, чаще после 65 лет;
 - отсутствие системных расстройств или других заболеваний головного мозга, которые могли бы привести к прогрессирующему нарушению памяти и других когнитивных функций
3. Диагноз вероятной болезни Альцгеймера подтверждают следующие признаки:
 - прогрессирующее нарушение специфических когнитивных функций, таких как речь (афазия), двигательные навыки (апраксия), восприятие (агнозия);
 - нарушения повседневной активности и изменения поведения;
 - отягощенный семейный анамнез по данному заболеванию, особенно при патоморфологическом подтверждении диагноза;
 Результаты дополнительных методов исследования:
 - отсутствие изменений цереброспинальной жидкости при стандартном исследовании;
 - отсутствие изменений или неспецифические изменения (например, усиленная медленноволновая активность) на ЭЭГ;
 - наличие церебральной атрофии на КТ с тенденцией к прогрессированию при повторных исследованиях
4. Критерии диагноза достоверной болезни Альцгеймера:
 - клинические критерии вероятной болезни Альцгеймера и гистопатологическое подтверждение по данным биопсии или аутопсии

Таблица 9.2. Критерии диагностики деменции альцгеймеровского типа DSM-IV

-
- А. Развитие множественного когнитивного дефекта, проявляющегося следующими двумя признаками:**
1. Нарушением памяти (нарушением способности запоминать новую или воспроизводить ранее заученную информацию)
 2. Одним (или несколькими) из следующих когнитивных расстройств:
 - афазия (расстройство речи)
 - апраксия (нарушение способности выполнять действия, несмотря на сохранность элементарных двигательных функций)
 - агнозия (нарушение способности в распознавании или идентифицировании предметов, несмотря на сохранность элементарных сенсорных функций)
 - расстройство регуляторных (исполнительных — executive) функций (в том числе планирования, организации, поэтапной реализации, абстрагирования)
- Б. Каждое из когнитивных нарушений, указанных в критериях А1 и А2, вызывает существенное расстройство жизнедеятельности в социальной или профессиональной сферах и представляет собой существенное снижение по отношению к прежнему уровню функционирования**
- В. Течение характеризуется постепенным началом и неуклонным нарастанием когнитивных нарушений**
- Г. Когнитивные дефекты, предусмотренные критериями А1 и А2, не вызваны каким-либо из следующих заболеваний:**
- другим заболеванием центральной нервной системы, вызывающим прогрессирующее нарушение памяти и других когнитивных функций (например, цереброваскулярное заболевание, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, субдуральная гематома, нормотензивная гидроцефалия, опухоль мозга)
 - системными заболеваниями, которые могут быть причиной деменции (гипотиреоз, дефицит витамина В₁₂, фолиевой кислоты или никотиновой кислоты, гиперкальциемия, нейросифилис, ВИЧ-инфекция)
 - состояниями, вызванными введением веществ
- Д. Когнитивный дефект не развивается исключительно во время делирия**
- Е. Состояние нельзя лучше объяснить наличием другого расстройства, относящегося к оси I (например, большого депрессивного расстройства, шизофрении)**
-

Источник: American Psychiatric Association, 1994 (DSM-IV).

психологических особенностей и особенностей развития больного, семейных и социальных обстоятельств. Важно установить, какие фармакологические средства или фитотерапевтические препараты (по назначению врача или самостоятельно) принимал или принимает больной, лечился ли он нетрадиционными методами, употреблял ли алкоголь или психоактивные вещества и в каких дозах, переносил ли он черепно-мозговые травмы, отмечались ли у него эпилептические припадки, недержание мочи, двигательные и поведенческие расстройства. Опрашивая больного, нужно оценить состояние всех органов и систем. Нейропсихологическое обследование позволяет выявить нарушенные и сохраненные когнитивные функции, что позволяет уточнить диагноз и наметить план лечения. По результатам полного физикального, неврологического и психиатрического обследования можно определить, какие дополнительные методы исследования необходимы в данном случае. Исследования сыворотки крови и мочи позволяет подтвердить наличие инфекции, эндокринных расстройств, нарушения функции почек и печени, нарушения водно-электролитного баланса, заболеваний крови, недостаточности витаминов. В комплекс обследования обычно включают также ЭКГ и рентгенографию грудной клетки. У лиц с повышенным риском заболеваний, передающихся половым путем, проводят исследование на ВИЧ и сифилис. Важно

Таблица 9.3. Оценка функционального статуса (по Lawton, 1971)

Является ли больной независимым, требует некоторой помощи или полностью зависит от посторонней помощи по каждому из этих пунктов?
Повседневная активность
Передвижение
Перемещение
Одевание
Гигиенические процедуры
Прием пищи
Поддержание опрятности одежды
Принятие ванны
Инструментальная повседневная активность
Пользование телефоном
Приготовление пищи
Уборка дома
Стирка
Пользование транспортом
Ведение финансовых дел
Прием лекарств
Посещение магазина

учитывать, что момент заражения может амнезироваться больными. Методы нейровизуализации (КТ и МРТ) позволяют выявить объемный процесс, гематому или инсульт. В определенных случаях могут быть полезны методы функциональной нейровизуализации (позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, функциональная МРТ), а также исследование ЦСЖ и ЭЭГ. Цель психосоциального обследования заключается в оценке формальной (со стороны социальных служб) и неформальной поддержки больного и установлении взаимопонимания между больным и ухаживающими за ним лицами, что способствует осуществлению плана лечения. Функциональное обследование оценивает состояние повседневной активности и инструментальной повседневной активности (Lawton, 1971) (табл. 9.3). Кроме того, необходимо всес-

торонне обсудить проблемы безопасности повседневной жизнедеятельности больного с учетом возможности блуждания, опасности вождения автомобиля или оставления включенной кухонной плиты без внимания и других действий, подвергающих риску жизнь не только самого больного, но и окружающих (рис. 9.1). В идеале информацию от больного следует подтвердить сведениями, полученными от близких людей, которых также следует привлекать к сотрудничеству в разработке плана лечения.

Дифференциальный диагноз деменции

Описанный выше комплексный подход к обследованию больного помогает в установлении диагноза (таблица 9.4). Активное исследование позволяет надежно исключить возможную связь когнитивных нарушений с курабельным соматическим и неврологическим заболеванием или токсическим воздействием, устранение или адекватное лечение которых способно улучшить состояние когнитивных функций.

Деменция при болезни Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА) — самая частая причина деменции в западном полушарии, на ее долю приходится более 50% ее случаев. Распространенность БА увеличивается с возрастом. У женщин заболевание встречается чаще, чем у мужчин. В США более 4 миллионов больных с БА (Brumback et al., 1994). Ежегодные прямые или косвенные затраты, связанные с заболеванием, достигают 90 миллиардов долларов (Snow, 1996).

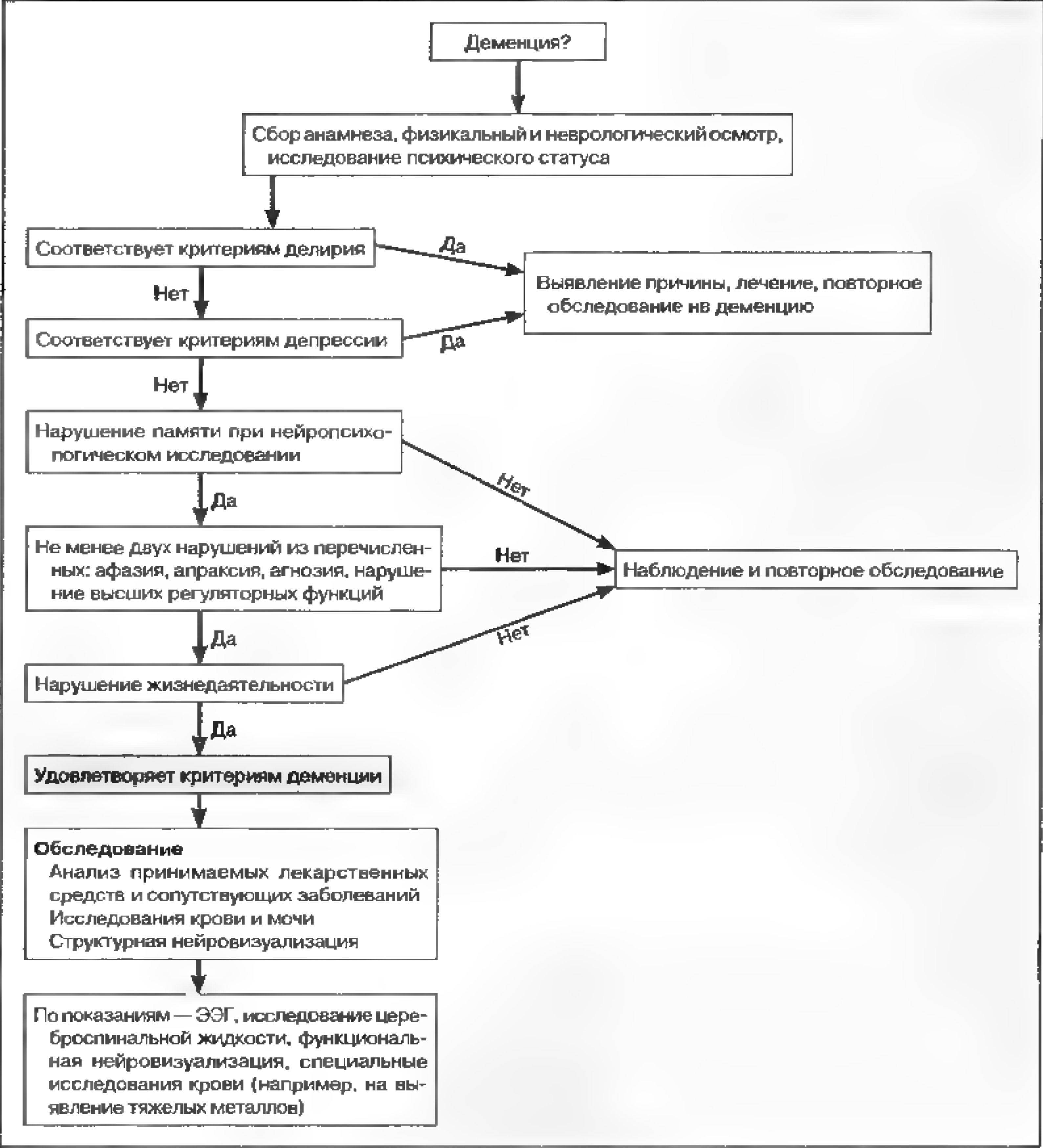


Рис. 9.1. Алгоритм диагностики деменции

Распространенность БА среди лиц в возрасте 65, 75 и 85 лет составляет соответственно 5, 15 и 50% (Evans et al., 1989).

Течение и прогноз

Естественное течение БА характеризуется неуклонным снижением когнитивных и «некогнитивных» функций. От момента диагностики заболевания до смерти в сред-

Таблица 9.4. Варианты деменции*

Деменция альцгеймеровского типа
Сосудистая деменция
Деменция с тельцами Леви
СПИД-деменция
Деменция при болезни Паркинсона
Лобно-височная деменция
Деменция при болезни Пика
Деменция при прогрессирующем надъядерном параличе
Деменция при болезни Гентингтона
Деменция при болезни Крейцфельдта—Якоба
Деменция при нормотензивной гидроцефалии
Деменция, вызванная токсическими веществами
Деменция при опухолях мозга
Деменция при эндокринопатиях
Деменция при дефиците питания
Деменция при нейросифилисе
Деменция при криптококкозе
Деменция при рассеянном склерозе
Деменция при болезни Галлервордена—Шпатца

* Этот список не полный, но содержит наиболее частые варианты деменции.

нем проходит 9 лет, однако этот показатель исключительно вариабелен (Walsh et al., 1990). В конечном итоге больной оказывается прикованным к постели и требует полного ухода. Смерть часто наступает от интеркуррентных заболеваний (например, пневмонии). Более быстрый летальный исход отмечается у более пожилых лиц, мужчин, больных с более грубым нарушением повседневной жизненной активности, более выраженной деменцией (Neuman et al., 1996), а также с более тяжелой афазией (Grasso et al., 1994). Раса, семейное положение, уровень образования не оказывают значительного влияния на выживаемость (Neuman et al., 1996). Разработаны алгоритмы, с помощью которых можно, основываясь на клинических данных, спрогнозировать предстоящую продолжительность жизни или момент, когда становится необходимым помещение больного в учреждение по уходу. Они позволяют также оценивать влияние фармакотерапии на выживаемость и качество жизни больного (Stern et al., 1997).

Генетика и молекулярная биология

Развитие части случаев БА связано с мутациями в генах, кодирующих пресенилин-1, пресенилин-2 и белок-предшественник амилоида (Murrell et al., 1991; Levy-Lahad et al., 1995; Sherrington et al., 1995). Другие генотипы, например APOE-ε4, сопряжены с повышенным риском развития БА (Strittmatter et al., 1993). Имеются три аллеля гена аполипопротеина E (APOE), локализующегося на 19-й хромосоме: APOE-ε2, APOE-ε3 и APOE-ε4. Аллель APOE-ε4 с повышенной частотой выявляется у пожилых людей, помещенных в учреждения по уходу (Alsteil et al., 1997). В некоторых исследованиях (Corder et al., 1993) присутствие аллеля APOE-ε4 среди больных БА с поздним началом было сопряжено с повышенным риском развития заболевания, более ранним возрастом смерти и более тяжелым течением заболевания, однако другими исследователями эти данные не были подтверждены (Murphy et al., 1997).

Патоморфология

Макроскопические изменения при БА включают диффузную атрофию мозга с уменьшением объема извилин и расширением борозд. При патогистологическом исследовании у больных с БА выявляются сенильные бляшки, нейрофибриллярные клубочки и снижение численности

нейронов. Подобные изменения возможны и при нормальном старении мозга, однако для БА характерны их количественная выраженность и локализация, которые имеют диагностическое значение (Khachaturian, 1985; Braak and Braak, 1997).

Холинергические системы

При БА в головном мозге нарушается функционирование холинергических систем. Выявлена отрицательная корреляция между посмертно определенной активностью ацетилхолинтрансферазы (фермента, ответственного за синтез ацетилхолина) и тяжестью деменции, определенной с помощью специальных шкал незадолго до смерти (Perry et al., 1978; Bierer et al., 1995). При БА отмечена избирательная гибель холинергических нейронов. Как у лабораторных животных, так и у человека выявлено отрицательное влияние антихолинергических средств на выполнение тестов, оценивающих память. В то же время назначение средств, усиливающих холинергическую активность, приводило к улучшению выполнения тестов у лабораторных животных и людей со структурными изменениями мозга или подвергшихся воздействию антихолинергических препаратов (Davis et al., 1982). Роль ослабления активности холинергических систем в патогенезе БА подтверждают и положительные результаты клинических испытаний ингибиторов холинэстеразы — фермента, обеспечивающего метаболическую деградацию ацетилхолина (Davis et al., 1992; Knapp et al., 1994; Rogers et al., 1996).

Адренергические системы

Нейрохимические изменения при БА имеют сложный характер. Изменения холинергической активности могут быть потенцированы дисфункцией других нейромедиаторных систем. Клонидин, являясь агонистом пресинаптических α_2 -адренорецепторов, способен нарушать функцию лобной коры (Coull et al., 1995). Антагонисты α_2 -адренорецепторов (например, идазоксан) увеличивают высвобождение норадреналина, блокируя пресинаптические рецепторы. Исследования на животных показали, что ингибиторы холинэстеразы усиливают способность к обучению, а блокада пресинаптических α_2 -адренорецепторов может потенцировать этот эффект. Так, отмечено увеличение обучаемости лабораторных животных, которым вводили подпороговую дозу ингибиторов ацетилхолинэстеразы в комбинации с антагонистами α_2 -адренорецепторов (Camacho et al., 1996). В настоящее время проводятся клинические исследования этой комбинации препаратов.

Механизмы гибели нейронов

Возбуждающие аминокислоты. *Возбуждающие аминокислоты (ВАА)* могут играть важную роль в патогенезе болезни БА. Установлено, что апоптоз (программированная гибель клеток) может быть результатом повышенной активности глутаматергических систем мозга. Высокая концентрация глутамата и аспартата выявляется в гиппокампе, кортико-кортикальных и кортико-стриарных проекциях. Активация глутаматных рецепторов приводит к долговременному потенцированию, которое может лежать в основе формирования следов памяти. Гиперстимуляция этих рецепторов может вызывать нейротоксический эффект. Выявлены три типа ионотропных рецепторов ВАА: NMDA, AMPA и каинатные (см. главу 1). NMDA-рецепторы, играющие важную роль в процессах памяти и обучения, могут стимулироваться глутаматом и аспартатом, при этом сама NMDA является химическим аналогом глутаминовой кислоты. Эффект стимуляции глутаматом NMDA-рецептора аллостерически модулируется рецепторными участками,

взаимодействующими с полиамином и глицином (Ito et al., 1990). Кальциевый канал, связанный с NMDA-рецептором, блокируется ионами магния потенциал-зависимым образом. Антагонисты NMDA-рецепторов, действующие только после активации рецепторов, также имеют связывающий участок внутри ионного канала. На лабораторных животных показаны нейропротекторные свойства антагонистов как NMDA-, так и AMPA-рецепторов (Armstrong et al., 1994).

Окислительный стресс. Окисление с образованием свободных радикалов может быть ответственно, по крайней мере частично, за повреждение нейронов при БА и других нейродегенеративных заболеваниях. Предполагают, что токсический эффект β -амилоида при БА опосредован свободными радикалами (Pike, Cotman, 1996). «Чистильщики» свободных радикалов и другие препараты, тормозящие окислительное повреждение нейронов (например, иммуносупрессоры, ингибирующие транскрипцию факторов, вовлеченных в нейродегенеративный процесс) в будущем могут сыграть определенную роль в лечении БА (Ogawa, 1996).

Кальций. Кальций — химический посредник, играющий жизненно важную роль в функционировании нейронов. Более того, повреждение нейронов может быть вызвано нарушением кальциевого гомеостаза (Mattson et al., 1993). В исследованиях, проведенных как на лабораторных животных, так и на людях, было показано, что нимодипин (но не другие блокаторы кальциевых каналов) способен улучшать память и обучаемость (Deyo et al., 1989; Van et al., 1990; Tollefson, 1990; Parnetti et al., 1993; Besson et al., 1988).

Воспаление. Об участии воспалительных механизмов в патогенезе БА свидетельствуют эпидемиологические данные, обнаружение факторов воспаления в зонах нейродегенерации, а также данные, полученные *in vitro* и на лабораторных животных. Так, установлено, что БА реже встречается у больных, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), а также лечащихся по поводу ревматоидного артрита (McGeer et al., 1996). Проспективное исследование в Балтиморе (США) выявило более низкий риск развития БА у лиц, принимающих НПВС более 2 лет, по сравнению с сопоставимой по возрасту контрольной группой, причем чем дольше они принимали НПВС, тем ниже был риск заболевания (Stewart et al., 1997). Кроме того, у дискордантных пар близнецов с риском БА применение НПВС снижало риск развития заболевания и задерживало момент его проявления (Breintner, 1995).

Из маркеров воспалительного процесса в зонах нейродегенерации при БА выявляются интерлейкины ИЛ-1 и ИЛ-6, активированная микроглия, C1q (ранний компонент каскада комплемента), а также реактанты острой фазы (Aisen et al., 1994). Исследования на культурах тканей *in vitro* и на лабораторных животных подтверждают концепцию, что воспалительные факторы могут участвовать в патогенезе БА. Например, на модели трансгенных мышей было показано, что повышенная продукция ИЛ-6 связана с развитием нейродегенерации (Campbell et al., 1993), а токсичность β -амилоида усиливается с помощью C1q, который взаимодействует с ним и способствует его агрегации (Webster et al., 1994). В различных клеточных культурах ИЛ-2 увеличивает продукцию белка-предшественника амилоида и усиливает токсическое действие β -амилоида 1-42 (Buxbaum et al., 1992; Fagarasan and Aisen, 1996).

Метаболизм амилоидного белка. Согласно гипотезе амилоидного каскада, предложенной Selkoe, образование амилоида — иницирующий этап в патогенезе болезни Альцгеймера (Selkoe, 1996). Невритические бляшки, содержащие амилоид, присутствуют при БА в тех зонах мозга, которые участвуют в процессах памяти, при этом плотность этих бляшек пропорциональна выраженности когнитивных нарушений (Cummins, 1995). Более того, генетические мутации, лежащие в основе БА, связаны увеличением продукции и отложением амилоида (Citron et al., 1994, 1997; Greenberg et al., 1995; Scheuner et al., 1996). Кроме того, у больных с синдромом Дауна, заболевающих к 50 годам БА, уже в раннем возрасте в мозге обнаруживаются отложения амилоида — задолго до развития других патоморфологических изменений, характерных

для БА (Lemere et al., 1995; Querfurth, 1995). In vitro β -амилоид повреждает нейроны, активирует микроглию и воспалительные процессы (Khoury et al., 1996), а блокада образования β -амилоида предотвращает токсический эффект (Maslian et al., 1996). У трансгенных мышей, которым пересадили мутантный человеческий ген белка-предшественника амилоида, развиваются многие из патоморфологических признаков БА (Hsiao et al., 1996, Masliahet al., 1996). С фармакологической точки зрения, начальный этап амилоидного каскада — потенциальная мишень для терапевтического вмешательства при БА.

Метаболизм тау-протеина. Нейрофибрилярные клубочки — еще один характерный патогистологический маркер БА, однако они встречаются и при ряде других нейродегенеративных заболеваний. Клубочки состоят из парных филаментов, образованных в результате патологической агрегации тау-протеина. Преимущественно они обнаруживаются в аксонах. Патологическое фосфорилирование тау-протеина может нарушать стабильность системы микротрубочек и участвовать в формировании клубочков (Trojanowski et al., 1990). Фосфорилированный тау-протеин выявляется в гиппокампе, теменной и лобной коре, то есть в тех зонах, которые поражаются при БА. Средства, влияющие на метаболизм тау-протеина, могут защитить нейроны от разрушения, связанного с образованием клубочков.

Фармакотерапия

К настоящему времени FDA одобрил применение при легкой и умеренно выраженной БА четырех ингибиторов ацетилхолинэстеразы — такрина, донепезила, ривастигмина и галантамина, при тяжелой деменции — антагониста NMDA-подтипа глутаматных рецепторов мемантина.

Такрин (9-амино-1,2,3,4-тетрагидроакридин) был первым ингибитором холинэстеразы, получившим разрешения на применение при БА. Он является центрально действующим неконкурирующим обратимым ингибитором ацетилхолинэстеразы. Хотя препарат был синтезирован в 1945 году, его способность ингибировать ацетилхолинэстеразу была выявлена лишь в 1953 году. Такрин замедляет нарастание симптомов у части больных с БА, однако для достижения терапевтической дозы требуется несколько месяцев титрования дозы. Применение такрина при БА ограничивается необходимостью четырехкратного приема в день и частого контроля за концентрацией препарата в сыворотке, а также риском гепатотоксического эффекта и побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта (Samuels et al., 1996).

Фармакокинетика. Такрин хорошо всасывается в кишечнике, однако его биодоступность может снижаться на 30–40% при приеме вместе с едой. Концентрация препарата в плазме достигает пика через 1–2 часа после приема внутрь. Постоянная концентрация достигается через 24–36 ч после начала регулярного приема. Объем распределения такрина составляет 300 л/кг, а период полуэлиминации — от 2 до 3 ч. Препарат метаболизируется в печени изоферментами CYP1A2 и CYP2D6. Он подвергается гидроксилированию и конъюгации с образованием 1-гидрокситакрина. Поскольку лишь очень небольшое количество такрина экскретируется почками, у больных с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется.

Фармакодинамика. Основываясь на фармакологическом действии такрина, можно предположить, что его терапевтический эффект связан с увеличением концентрации ацетилхолина в мозге. Соотношение между концентрацией такрина в плазме и при-

нятой внутрь дозой препарата имеет нелинейный характер. Концентрация такрина в плазме у женщин в два раза выше, чем у мужчин, возможно, вследствие более низкой активности CYP1A2. Поскольку компоненты табачного дыма индуцируют CYP1A2, у курящих уровень такрина в сыворотке на треть ниже, чем у некурящих. Клиренс такрина не зависит от возраста.

Клинические испытания. Обращает внимание значительная вариабельность в методологической корректности различных клинических исследований, оценивавших эффективность такрина при БА. Так, первые исследования дали обещающие результаты, но они не были контролируемы. Результаты последующих исследований в 1980-х годах были неоднозначными, что объяснялось методологическими просчетами, в том числе применением неадекватных доз или недостаточной длительностью лечения. И лишь после двух хорошо спланированных 12- и 30-недельного исследований, продемонстрировавших эффективность такрина, препарат был разрешен к применению (Davis et al., 1992; Khapp et al., 1994).

Проблемы, связанные с применением препарата. Для получения терапевтического эффекта суточная доза такрина должна быть не менее 80 мг и, как правило, более 120 мг. При этом минимальный срок титрования, необходимый для достижения дозы 120 мг/сут, должен составлять не менее 12 недель. При возникновении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта или повышении активности трансаминаз период титрации может быть увеличен. Прием такрина должен быть прекращен, если активность печеночных трансаминаз превышает верхний уровень нормы в 5 раз. Однако прием препарата может быть возобновлен после нормализации уровня трансаминаз, поскольку в этом случае у значительного числа при условии более медленного титрования может быть достигнута доза, превышающая исходную. Во время клинических испытаний не было отмечено летальных исходов, вызванных гепатитом. Такрин следует с осторожностью применять при суправентрикулярных нарушениях сердечного ритма и язвенной болезни желудка, поскольку препарат усиливает парасимпатическую активность.

Побочные эффекты. Чаще всего такрин вызывает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. К ним относятся диспепсия, тошнота, рвота, диарея, анорексия, боль в животе. При приеме препарата необходимо регулярно следить за активностью трансаминаз для своевременного выявления патологии печени, однако она часто остается асимптомной. Хотя частота многих побочных эффектов у больных, принимавших такрин, была аналогична их частоте в контрольной группе, принимавшей плацебо, выход из исследования значительно чаще наблюдался в группе, получавшей испытуемый препарат (табл. 9.5).

Лекарственные взаимодействия. При комбинации такрина с теофиллином или циметидином концентрация в сыворотке обоих препаратов увеличивается, поскольку они метаболизируются ферментом CYP1A2. Такрин тормозит активность бутилхолинэстеразы — фермента, обеспечивающего деградацию сукцинилхолина, благодаря этому эффект миорелаксантов может удлиняться.

Дозирование. Такрин можно назначить лишь после тщательного физикального исследования и определения активности печеночных трансаминаз. Лечение начинают с дозы 10 мг 4 раза в день, в последующем ее увеличивают каждые 6 недель на 10 мг до достижения дозы 40 мг 4 раза в день. Титрация может быть ограничена побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, повышением

Таблица 9.5. Побочные эффекты, отмеченные в клинических испытаниях такрина (в сравнении с плацебо)

Побочные эффекты	Такрин (%) (n = 634)	Плацебо (%) (n = 342)
Лабораторные отклонения		
Повышение активности трансаминаз	29	2
Пищеварительная система		
Тошнота и/или рвота	28	9
Диарея	16	5
Диспепсия	9	6
Анорексия	9	3
Боль в животе	8	7
Метеоризм	4	2
Запоры	4	2
Общее состояние		
Утомляемость	4	3
Снижение веса	3	1
Костно-мышечная система		
Миалгия	9	5
Нервная система		
Головокружение	12	11
Атаксия	6	5
Инсомния	6	5
Сонливость	4	3
Тремор	2	<1
Психобиологические функции		
Тревога	3	2
Дыхательная система		
Ринит	8	6

Источник: Warner, Lambert. Takrin package insert.

уровня трансаминаз или другими побочными явлениями. Переносимость препарата можно улучшить, если принимать его во время еды, но при этом биодоступность снижается на 30–40%. При повышении уровня трансаминаз очередное повышение дозы не проводится, а иногда требует и снижения дозы. Если прием такрина прекращен более чем на 4 недели, то возобновляют лечение вновь с дозы 10 мг 4 раза в день.

Контроль за состоянием печени и повторное назначение. Если больной хорошо переносит прием такрина, без значительного увеличения уровня печеночных трансаминаз (уровень *аланинаминотрансферазы (АЛТ)* не превышает верхнюю границу нормы более чем в 2 раза) рекомендуют определять активность АЛТ 1 раз в 2 недели в течение 16 недель, затем 1 раз в месяц в течение 2 месяцев, а затем — один раз в 3 месяца. Если уровень АЛТ, превышает верхнюю границу нормы в 2–3 раза, рекомендуется проводить это исследование еженедельно. Если уровень АЛТ превышает верхнюю границу нормы в 3–5 раз, то следует уменьшить дозу такрина до 40 мг в сутки и еженедельно контролировать активность ферментов. При нормализации уровня АЛТ титрация дозы может быть возобновлена, при этом активность трансаминаз должна определяться

1 раз в 2 недели. Если уровень АЛТ превысил верхнюю границу нормы в 5 раз, следует прекратить прием препарата и продолжать наблюдение за появлением возможных признаков токсического гепатита. При развитии желтухи (уровень общего билирубина при этом обычно превышает 3 мг/дл) либо симптомов гиперчувствительности (например, лихорадки) лечение такрином должно быть полностью прекращено без дальнейшего возобновления. В проведенных исследованиях гепатотоксического эффекта такрина у 88% больных удалось возобновить прием препарата, причем в 72% случаев была достигнута более высокая доза, чем та, на которой прием препарата пришлось прекратить (Watkins et al., 1994).

При возобновлении приема такрина уровень ферментов в крови должен определяться еженедельно. После нормализации активности трансаминаз прием такрина возобновляют с дозы 10 мг 4 раза в день. Через 6 недель доза может быть повышена, если нет серьезных побочных эффектов, а уровень трансаминаз не превышает в три раза и более верхнюю границу нормы. После нормализации уровня трансаминаз допускается возобновление лечения даже в тех случаях, когда уровень АЛТ превышал верхнюю границу нормы до 10 раз. Однако при гиперчувствительности к такрину, проявляющейся эозинофилией или гранулематозным гепатитом, повторное назначение препарата не допускается.

Терапевтическое действие такрина. Такрин может увеличивать продолжительность жизни больным с БА и уменьшать потребность в помещении больного в учреждения по уходу (Knopman et al., 1996). Двухлетнее наблюдение за 90% из 663 больных, принявших участие в 30-недельном клиническом испытании такрина, показало, что у тех из них, кто принимал более 80 мг такрина в сутки вероятность летального исхода или помещения в учреждения по уходу была ниже, чем у больных, принимавших более низкие дозы препарата — коэффициент асимметрии (odds ratio) > 2,7. Хотя отсутствие контрольной группы затрудняет обобщение результатов, зависимость эффекта от дозы делает их многообещающими.

Донепезил. Донепезила гидрохлорид (2,3-дигидро-5,6-деметокси-2[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил] метил] -1Н-инден-1-моногидрохлорид), стал вторым ингибитором ацетилхолинэстеразы, разрешенным в США к применению при БА. Его преимущество над такрином заключается в возможности однократного приема в сутки, отсутствии существенного гепатотоксического эффекта и необходимости регулярно контролировать активность ферментов в сыворотке. Кроме того, нет необходимости в длительном титровании дозы, и лечение можно сразу же начинать с терапевтической дозы. In vitro донепезил относительно избирательно блокирует ацетилхолинэстеразу и в меньшей степени действует на бутилхолинэстеразу.

Фармакокинетика. При приеме внутрь биодоступность донепезила достигает 100%, причем на нее не влияет прием пищи. Концентрация препарата в плазме достигает пика через 3–4 ч после приема внутрь при стабильном объеме распределения 12 л/кг. Донепезил на 96% связывается с белками плазмы, в основном с альбумином (75%) и кислым α_1 -гликопротеином (21%). Стабильный уровень в плазме достигается через 15 дней, при этом возможно 4–7-кратное увеличение концентрации донепезила. Период полуэлиминации составляет 70 ч. Донепезил метаболизируется в печени ферментами CYP3D4 и CYP2D6 и подвергается глюкуронизации. В результате об-

разуются два активных метаболита, два неактивных метаболита и множество малых метаболитов — все они экскретируются с мочой. По данным производителя, при заболеваниях печени (например, непрогрессирующем алкогольном циррозе) печеночный клиренс препарата снижается на 20% по сравнению со здоровыми лицами. При заболеваниях почек клиренс донепезила не меняется.

Фармакодинамика. Донепезил — неконкурентный обратимый ингибитор гидролиза ацетилхолина. Таким образом, он в основном увеличивает синаптическую концентрацию этого нейромедиатора в головном мозге. Донепезил активнее ингибирует ацетилхолинэстеразу, чем такрин, и в 1250 раз более эффективно блокирует ацетилхолинэстеразу, чем бутилхолинэстеразу. Имеется линейная корреляция между дозой, принимаемой внутрь (1–10 мг/сут) и концентрацией препарата в плазме.

Клинические испытания. Эффективность в виде замедления прогрессирования симптомов БА продемонстрирована в нескольких клинических испытаниях (Friedhoff et al., 1996; Rogers et al., 1996). В 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у больных с вероятным диагнозом БА донепезил в дозе 5 мг/сут вызывал значительное улучшение по ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale/Cognitive subscale — Шкала оценки болезни Альцгеймера/когнитивная подшкала) по сравнению с плацебо. При применении более низких доз (1 мг и 3 мг в сут) достоверного эффекта не отмечено. В другом 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании донепезил в дозах 5 мг и 10 мг вызывал существенное улучшение по ADAS-Cog по сравнению с плацебо. Различия между группами, принимавшими 5 мг и 10 мг препарата, не были статистически достоверными. При повторном обследовании после 3-недельного отмывочного периода терапевтический эффект донепезила не выявлялся (Stern et al., 1994). К концу 12 недели у больных, принимавших донепезил, отмечено также статистически значимое (при сравнении с группой, принимавшей плацебо) улучшение по шкале CIBIC-Plus, позволяющей оценить клиническое впечатление врача по результатам беседы с больным и ухаживающим за ним лицом.

Эффективность донепезила была продемонстрирована и в 30-недельном исследовании, предусматривающем оценку состояния больных по шкалам ADAS и CIBIC-Plus. В первые 24 недели исследование предусматривало активное лечение и было организовано по двойному слепому плацебо-контролируемому принципу, завершающие 6 недель представляли собой отмывочный период, организованный по слепому плацебо-контролируемому принципу. Больные были случайно распределены на три группы, в одной из которых они принимали донепезил в дозе 5 мг/сут, в другой — 10 мг/сут (после недельного приема 5 мг/сут), в третьей — плацебо. К концу 24 недель отмечено статистически значимое (по сравнению с плацебо) улучшение по шкалам ADAS-Cog и CIBIC-Plus в обеих группах больных, принимавших донепезил. При этом существенных различий между больными, принимавшими 5 мг и 10 мг донепезила, выявлено не было. Однако к концу 6-недельного слепого отмывочного периода существенных различий между больными, принимавшими донепезил и плацебо, по ADAS-Cog отмечено не было. Это свидетельствовало о том, что донепезил не влияет на течение заболевания. Прямых сравнительных исследований такрина и донепезила не проводилось, однако наивысшая степень улучшения по ADAS-Cog на фоне приема донепезила была ниже, чем у такрина.

Проблемы, связанные с применением препарата. Донепезил не оказывает гепатотоксического действия. Поскольку донепезил усиливает активность парасимпатической системы, следует соблюдать осторожность при назначении препарата больным с суправентрикулярным нарушением сердечного ритма, включая синдром слабости синусового узла. Благодаря парасимпатомиметическому действию донепезил спосо-

бен вызывать дисфункцию желудочно-кишечного тракта и увеличивать кислотность желудочного сока. На фоне лечения донепезилом следует внимательно наблюдать за больными, принимающими *нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)* и имеющими в анамнезе язвенную болезнь, ввиду опасности желудочно-кишечного кровотечения. При приеме 10 мг в сутки тошнота, диарея и рвота наблюдаются чаще, чем при приеме 5 мг в сутки.

Побочные эффекты. К наиболее частым побочным эффектам донепезила относятся диарея, тошнота, инсомния, рвота, крампи, утомляемость и анорексия (таблица 9.6). Обычно они бывают легкими и проходят при продолжении лечения. Побочные эффекты чаще проявляются у женщин и пожилых больных. Тошнота, диарея и рвота — наиболее частые побочные эффекты донепезила, служащие причиной прекращения лечения. В одном из упоминавшихся исследований больные, принимавшие 10 мг в сутки (предварительно они в течение недели принимали 5 мг/сут) чаще отказывались от лечения, чем больные, принимавшие 5 мг в сутки. В открытой фазе исследования при повышении дозы до 10 мг/сут через 6 недель описанные побочные эффекты наблюдались реже, чем при более быстром титровании — их частота была та же, что и у больных, принимавших 5 мг/сут.

Лекарственное взаимодействие. Исследования *in vitro* показывают, что значительная часть принятого препарата связывается с белками плазмы и может вытеснять другие препараты (фуросемид, варфарин, дигоксин) из их связи с белками. Однако имеет ли этот феномен клиническое значение, остается неясным. Этот вопрос очень существен, поскольку многие больные с БА одновременно принимают несколько препаратов. Хотя производитель сообщает, что на связывание донепезила с альбумином не влияют фуросемид, варфарин или дигоксин, остается неясным, как меняется действие донепезила у больных с дефицитом питания или кахексией. Компания-производитель сообщает также, что донепезил не оказывает существенного фармакокинетического эффекта на действие варфарина, теофиллина, циметидина, дигоксина, хотя подтверждающие это положение данные не приводятся. За счет блокады бутилхолинэстеразы возможно усиление действия сукцинилхолина. Препараты, ингибирующие CYP2D6 или CYP3A4, могут тормозить метаболизм донепезила, что приводит к увеличению уровня в сыворотке обоих соединений. Напротив, индукторы CYP2D6 или CYP3A4 могут увеличивать элиминацию донепезила.

Дозирование и применение. Донепезил выпускается в таблетках, содержащих 5 мг и 10 мг донепезила гидрохлорида. Лечение рекомендуется начинать с дозы 5 мг один раз в день. Чтобы свести к минимуму побочные эффекты, которые проявляются на фоне пиковой концентрации препарата, его обычно назначают вечером, при этом пик концентрации в плазме приходится на время сна. Результаты клинических испытаний не позволяют однозначно решить вопрос, целесообразно ли увеличивать дозу донепезила с 5 до 10 мг в сутки. Хотя статистически значимых различий в эффективности этих двух доз не получено, отмечена тенденция к более высокой эффективности дозы 10 мг/сут по сравнению с дозой 5 мг/сут. Больной и врач должны совместно принять решения, имеет ли смысл увеличивать дозу препарата до 10 мг/сут. Период полуэлиминации составляет 70 ч, однако этот показатель определялся у молодых лиц,

Таблица 9.6. Побочные эффекты, отмеченные в клинических испытаниях донепезила (в сравнении с плацебо)

Побочные эффекты	Донепезил (n = 747)	Плацебо (n = 335)
Процент больных с каким-либо побочным эффектом	74	72
Общее состояние		
Головная боль	10	9
Боль иной локализации	9	8
Несчастный случай	7	6
Утомляемость	5	3
Сердечно-сосудистая система		
Синкопальные состояния	2	1
Пищеварительная система		
Тошнота	11	6
Диарея	10	5
Рвота	5	3
Анорексия	4	2
Кровь и лимфатическая система		
Экхимозы	4	3
Обмен веществ и питание		
Снижение веса	3	1
Костно-мышечная система		
Мышечные спазмы	6	2
Артриты	2	1
Нервная система		
Инсомния	9	6
Головокружение	8	6
Депрессия	3	< 1
Тревожные сновидения	3	0
Сонливость	2	< 1
Мочеполовая система		
Учащенное мочеиспускание	2	1

Источник: Donepezil package insert (1996).

а подобные исследования у пожилых не проводились. Поскольку фармакокинетические и фармакодинамические изменения у пожилых больных могут приводить к увеличению периода полуэлиминации препарата, у больных этой возрастной категории предпочтительнее использовать дозу 5 мг/сут. Опыт показывает, что увеличение дозы с 5 мг до 10 мг в сутки нужно проводить не ранее 4–6 недель, тщательно наблюдая за терапевтическим и возможными побочными эффектами.

Галантамин. Конкурентный обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы, не влияющий на бутирилхолинэстеразу. Кроме того, за счет аллостерического эффекта он способен повышать чувствительность никотиновых холинорецепторов. В мультицентровых испытаниях, проведенных в США и Европе, показано, что препарат в дозах 16 мг/сут и 24 мг/сут улучшает показатели шкалы ADAS (Mohs, Cohen, 1998), отражающие состояние речи, памяти, двигательных функций (Thomsen et al., 1995; Wilcock et al., 1996). Побочные эффекты отмечены у 13% больных, принимавших 16 мг/сут, и у

17% больных, принимавших 24 мг/сут. В настоящее время применение препарата при БА одобрено FDA.

Ривастигмин. «Псевдонеобратимый» карбаматный ингибитор холинэстеразы с селективным действием в области гиппокампа и коры головного мозга. В 26-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании препарат оказался эффективнее, чем плацебо, оказывая благоприятное влияние на состояние памяти и других когнитивных функций, а также повседневную активность больного. Более высокие дозы (6–12 мг/сут) оказывали более значительный эффект, чем более низкие (1–4 мг). Последние в одном из исследований по эффективности не отличались от плацебо. Лечение обычно начинают с дозы 1,5 мг 2 раза в день, затем ее с учетом эффекта можно последовательно увеличивать до 3 мг 2 раза в день, 4,5 мг 2 раза в день, 6 мг 2 раза в день. Интервал между повыщениями дозы должен быть не менее 2–4 недель. Побочные эффекты (включая снижение массы тела) отмечаются примерно у половины больных, принимающих высокие дозы препарата, и в 25% случаев требуют его отмены.

Мемантин — производное амантадина, низкоаффинный неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов и модулятор глутаматергической передачи. В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях показано, что у больных болезнью Альцгеймера с умеренно выраженной и тяжелой деменцией на фоне приема мемантина отмечается замедление прогрессирования когнитивного дефекта, увеличение мотивации, двигательной активности, бытовой независимости пациентов и снижение нагрузки на лиц, осуществляющих уход за ними. Первоначальная доза мемантина — 5 мг/сут, через неделю ее увеличивают до 10 мг/сут, через 2–3 недели при недостаточном эффекте — до 20 мг/сут. В последующем доза при необходимости может быть увеличена до 30 мг/сут.

Экспериментальные фармакологические походы к лечению болезни Альцгеймера

Ингибиторы холинэстеразы

Физостигмин — обратимый ингибитор холинэстеразы короткого действия, требующий частого введения. Его применение ограничивается частыми периферическими холинергическими эффектами, такими как тошнота и рвота (Davis et al., 1978). Разработана длительно действующая форма физостигмина для приема внутрь, эффективность которой была показана в клинических испытаниях III фазы (Schwartz, 1996), однако из-за частых побочных эффектов ее в настоящее время не применяют.

Эптастигмин — длительно действующая форма физостигмина (гептилфизостигмин), оказавшая некоторый положительный эффект при БА, хотя кривая «доза-реакция» имела инвертированную U-образную форму (Canal et al., 1996). В связи с частыми побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, а также сообщением о случае агранулоцитоза препарат не рекомендован к применению при БА (Troetel et al., 1996).

Метрифонат — необратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы, подобный по химической структуре отравляющим газам. Метрифонат блокирует ацетилхолинэстеразу в значительно большей степени, чем бутилхолинэстеразу (Unni et al., 1994). В настоящее время он используется для лечения шистосомоза (Cioli et al., 1995). *In vivo* препарат превращается в дихлорвос — длительно действующий ингибитор органической холинэстеразы. Исследования на

лабораторных животных и ранние клинические испытания дали обнадеживающие результаты (Cummings et al., 1996), однако из-за токсичности в настоящее время препарат не разрешен к применению при БА.

Агонисты мускариновых рецепторов. К настоящему времени идентифицировано 5 типов мускариновых рецепторов (M_1-M_5), вовлеченных в контроль над когнитивными и постуральными функциями (Flynn et al., 1995). Эти рецепторы сопряжены с G-протеином и обнаружены в мозге и вегетативной нервной системе. M_1 -рецепторы наиболее распространены в тех отделах мозга, которые ответственны за память и обучение, и не затрагиваются при прогрессировании БА (Flynn et al., 1995). M_4 -рецепторы представляют особый интерес, поскольку их плотность в коре головного мозга при БА увеличивается (Flynn et al., 1995). При системном введении агонисты мускариновых рецепторов не способны имитировать нормальную пульсовую стимуляцию рецепторов, что, вероятно, является причиной снижения их чувствительности (десенситизации). Однако, по некоторым данным, тоническая стимуляция рецепторов может иметь значение в процессах внимания и поддержания бодрствования (Flynn et al., 1991). Клинические исследования агонистов мускариновых рецепторов показали, что они способны оказывать положительный эффект. Возможно, что эти препараты могут быть более полезными на поздней стадии заболевания, когда численность пресинаптических холинергических нейронов значительно снижена, или в комбинации с ингибиторами холинэстеразы (Flood et al., 1983, 1985).

Миламелин. Неспецифический парциальный агонист мускариновых рецепторов, улучшающий когнитивные функции на лабораторной модели (M'Harzi et al., 1995). Препарат хорошо переносится как здоровыми, так и больными БА (Sedman et al., 1995). Хотя доза миламелина, необходимая для стимуляции центральных холинергических систем, ниже дозы, обеспечивающей активацию периферической холинергической системы, при применении препарата возможны такие побочные эффекты, как тошнота, рвота, болезненные спазмы в животе. В настоящее время проводится мультицентровое исследование миламелина при БА.

Ксаномелин. Парциальный агонист M_1 - и M_4 -рецепторов. Исследования показали в целом удовлетворительную переносимость препарата, однако в ряде случаев из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и артериальной гипотензии препарат приходилось отменять (Sramek et al., 1995). В испытании III фазы было показано некоторое положительное влияние ксаномелина на «некогнитивные» симптомы (Bodick et al., 1997). Исследована также форма для трансдермального введения препарата (Alsteil., 1996).

SB202026. Парциальный агонист M_1 -рецепторов. Его переносимость и эффективность были продемонстрированы в клиническом испытании II фазы (Kumar, 1996). О результатах испытаний III фазы не сообщалось (McCafferty, 1995).

Никотин. Никотиновые холинорецепторы также играют важную роль в когнитивных функциях (Nordberg, 1994). Связываясь с пресинаптическими рецепторами, никотин облегчает высвобождение ацетилхолина и других нейромедиаторов, участвующих в процессах обучения и памяти (Granon et al., 1995). Исходя из этого, можно предположить, что агонисты никотиновых рецепторов могут быть эффективны при БА (Whitehouse, Kalara, 1995).

С помощью патоморфологических исследований и функциональной нейровизуализации у больных БА выявлено уменьшение численности никотиновых рецепторов (Nordberg, 1992). При назначении больным БА никотина у них уменьшается количество интрузионных ошибок (Newhouse et al., 1988). При лечении никотином отмечено его побочное действие на аффективный статус (Sunderland et al., 1988). Никотин может назначаться трансдермально или внутривенно. Можно предположить, что по мере прогрессирования заболевания эффективность никотина будет снижаться — параллельно уменьшению численности и чувствительности никотиновых рецепторов.

Механизмы гибели нейронов. Перспективы лечения БА связаны с разработкой препаратов, способных влиять на механизмы повреждения и гибели нейронов.

Другие средства, влияющие на глутаматергическую передачу. Как уже упоминалось, усиление глутаматергической передачи может содействовать развитию апоптоза и гибели клеток. В силу этого при БА могут быть полезны анирацетам и ампакины.

Анирацетам — производное пирролидина, влияющее на метаболиты и АМРА-чувствительные глутаматные рецепторы (Ito et al., 1990). Позитивная модуляция этих рецепторов может облегчать холинергическую передачу. У лабораторных животных и людей с экспериментально вызванными когнитивными нарушениями анирацетам улучшал выполнение тестов. Способность анирацетама положительно влиять на когнитивные функции показана и в некоторых клинических исследованиях (Parnetti et al., 1991; Senin et al., 1991; Lee, Benfield, 1994), однако эти результаты не были подтверждены другими авторами (Sorander et al., 1987). При приеме препарата отмечены спутанность сознания, утомляемость, тревога, беспокойство, инсомния и некоторые другие побочные эффекты, однако они не требовали отмены препарата (Sorander et al., 1987). Препарат не оказывал существенного влияния на функцию печени.

Ампакины. Выявленное в мозге у больных с БА снижение численности глутаматных АМРА-рецепторов может повлечь нарушение кальциевого гомеостаза и повреждение нейронов. Ампакины способны увеличивать активность АМРА-рецепторов и облегчать процессы обучения и памяти за счет усиления долговременной потенциации (Ito et al., 1990). Платебо-контролируемые клинические испытания ампакинов II фазы, проведенные с участием здоровых взрослых мужчин, выявили способность препаратов улучшать немедленное воспроизведение (Lynch et al., 1997). В настоящее время продолжается изучение безопасности и эффективности ампакина CX-516 (Concar, 1996; Searching for Drugs that Combat Alzheimer's, 1996).

Средства, уменьшающие окислительный стресс. Свободнорадикальное окисление может быть причиной повреждения нейронов при БА и других нейродегенеративных заболеваниях. Более того, свободные радикалы могут опосредовать токсическое действие β -амилоида при БА (Pike, Cotman, 1996). Соответственно, антиоксидантные препараты могут быть эффективны при БА.

Витамин Е и селегелин. Витамин Е и селегелин оказывают антиоксидантное действие. В двухлетнем двойном слепом платебо-контролируемом исследовании было показано, что у больных с умеренно выраженной или тяжелой болезнью Альцгеймера (по данным Clinical Dementia Rating Scale — Клинической шкалы оценки деменции) витамин Е (2000 МЕ/сут) и селегелин (10 мг/сут) по отдельности и в комбинации отдалают некоторые события, наступление которых служило ориентиром для оценки эффективности: летальный исход, помещение в учреждение по уходу, утрата функций, связанных с самообслуживанием (Sano et al., 1997). При этом не отмечено усиления эффекта при комбинации селегелина и витамина Е. Ни один из препаратов, ни их комбинация не улучшали когнитивных функций по сравнению исходными показателями или показателями в группе больных, принимавших платебо.

Идебенон. Идебенон по химической структуре близок к убиквинону — промежуточному продукту окислительного фосфорилирования. В двойном слепом платебо-контролируемом исследовании идебенон в дозах до 360 мг/сут оказывал положительное действие у больных с БА (Senin et al., 1992; Bergamasco et al., 1994; Weyer et al., 1996). У больных, принимавших идебенон, через 6 и 12 месяцев лечения отмечены более благоприятные оценки по шкале ADAS (в том числе по когнитивной субшкале ADAS-Cog), а также более высокий балл по шкале Общего клинического впечатления, чем у больных, принимавших платебо (Weyer et al., 1996, 1997). В настоящее время в США проходят клинические испытания идебенона III фазы.

Экстракты растения *Ginkgo biloba*, возможно, обладающие антиоксидантным и антихолинэстеразным действием, широко испытывались при БА. В ряде исследо-

ваний показано, что они способны оказывать умеренное положительное действие на некоторые когнитивные функции, но сравнительно мало влияют на общее состояние (Kanowski et al., 1996; Le Bars et al., 1997; Maurer et al., 1997; Itil et al., 1998). Необходимы дополнительные исследования эффективности этих препаратов.

Блокаторы кальциевых каналов. Поскольку нарушение гомеостаза кальция может быть одним из механизмов повреждения и гибели нейронов (Mattson et al., 1993), при БА проводились клинические испытания блокаторов кальциевых каналов (антагонистов кальция).

Нимодипин. По некоторым сообщениям, нимодипин способен улучшать процессы обучения и памяти у людей и лабораторных животных (Deyo et al., 1989; Van et al., 1990; Tollefson, 1990; Parnetti et al., 1993), хотя эти результаты не были подтверждены другими авторами (Besson et al., 1988). Возможно, что существует избирательная чувствительность нейронов к определенной дозе нимодипина, зависящая от оптимального уровня кальция в клетки. Так, в одном из исследований у больных с БА показатели памяти (но не другие когнитивные функции) улучшались при приеме нимодипина в относительно низкой дозе (90 мг/сут), тогда как в более высокой дозе (180 мг/сут) эффект препарата не отличался от эффекта плацебо (Tollefson, 1990).

Фактор роста нервов. *Фактор роста нервов (ФРН)* — вещество, необходимое для выживания, регенерации и функционирования холинергических нейронов. ФРН транспортируется нейронами в ретроградном направлении и связывается с рецепторами в переднебазальном отделе мозга, гиппокампе, коре больших полушарий. Это приводит к увеличению синтеза ацетилхолина за счет усиления продукции ацетилхолин-трансферазы — фермента, обеспечивающего синтез этого нейромедиатора (Dreyfus, 1989). Нейропротекторные свойства ФРН были выявлены у приматов в эксперименте с повреждением нейронов (Koliatsos et al., 1991). В одном из клинических исследований у из 3 больных, которым ФРН вводили интравентрикулярно, отмечены увеличение церебрального кровотока, улучшение вербальной памяти, повышение плотности никотиновых рецепторов (Olson et al., 1992). По-видимому, ФРН регулирует состояние никотиновых рецепторов и способен усиливать метаболизм глюкозы в мозге (Jonhagen et al., 1996). Но поскольку он не способен проникать через гематоэнцефалический барьер, его клиническое применение ограничено (Phelps et al., 1989). Применение веществ, способных проникать через гематоэнцефалический барьер и потенцировать действие эндогенного ФРН, может быть эффективным при БА и других нейродегенеративных заболеваниях (Knuesel et al., 1992; Furukawa and Furukawa, 1990).

Эстрогены. Эстрогены могут предупреждать отложение амилоида в мозге и способствовать выживанию и росту холинергических нейронов (Honhjo et al., 1992; Jaffe et al., 1994). В небольшом плацебо-контролируемом исследовании показано, что прием 17- β -эстрадиола в течение 5 недель приводит к улучшению внимания и вербальной памяти (Asthana et al., 1996). Эпидемиологические данные косвенно подтверждают, что эстрогены способны отдалять момент проявления БА. При проспективном наблюдении за большой группой женщин, 12,5% из которых принимали эстрогены в качестве заместительной терапии после менопаузы, отмечено, что у женщин, принимавших эстрогены, БА развилась в более позднем возрасте, чем у женщин, не принимавших гормоны. Относительный риск развития БА у женщин, не принимавших эстрогены

после менопаузы, был в три раза выше, чем у женщин, принимавших эстрогены в качестве заместительной терапии, — даже после учета этнической принадлежности, образования и генотипа АПОЕ (Tang et al., 1996). Дополнительное подтверждение положительного эффекта эстрогенов было получено при исследовании женщин-пенсионерок — отмечено, что у женщин, принимавших эстрогены, риск развития БА был ниже, чем у тех, кто не получал гормональную заместительную терапию. Положительный результат зависел от длительности приема и дозы эстрогена (Paganini-Hill, Henderson, 1996). У женщин, страдающих БА, на фоне приема эстрогенов отмечены уменьшение выраженности медленноволновой активности на ЭЭГ, повышение церебрального кровотока в моторной зоне коры и базальных отделах лобной коры по данным SPECT. У женщин с БА через 3 и 6 недель после начала приема эстрогенов отмечено увеличение оценки по MMSE (Mini-Mental State Examination — Краткая шкала психического статуса) (Okhura et al., 1994). Тем не менее в двух недавно проведенных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях не удалось подтвердить способность эстрогенов замедлять прогрессирование БА.

Комбинированная терапия

Поскольку патогенез БА, по-видимому, имеет мультифакториальный характер, представляется логичным использовать для ее лечения сочетание нескольких препаратов. Возможно, что в будущем при лечении БА будут использовать комбинированный (мультимодальный) подход, подобный тому, что в настоящее время применяют при терапии артериальной гипертензии, заболеваний сердца, онкологических заболеваний, СПИДа. Ретроспективный анализ результатов 30-недельного испытания такрина показал, что более значительное улучшение функциональных и когнитивных показателей отмечалось у тех женщин, которые одновременно принимали эстрогены (Knapp et al., 1994; Schneider et al., 1996). Имеются данные о положительном эффекте комбинации ингибиторов холинэстеразы и глутаматергического препарата мемантина. Однако только проспективное исследование комбинаций ингибиторов холинэстеразы с эстрогенами, мемантином или другими препаратами позволит установить их эффективность и рекомендовать в качестве стандартной терапии. Сочетание двух или нескольких препаратов не всегда приводит к усилению эффекта. Например, при испытании витамина Е и селегилина было показано, что каждый из препаратов превосходил плацебо по ряду оцениваемых «некогнитивных» показателей, однако при комбинации этих препаратов дополнительного усиления эффекта отмечено не было (Sano et al., 1997). Комбинированная терапия БА предусматривает не только сочетание нескольких лекарственных средств, но и сочетание медикаментозной терапии с воздействием на психосоциальные факторы с целью коррекции когнитивных и поведенческих расстройств, имеющих место при БА.

Поведенческие расстройства

Поведенческие расстройства часто возникают у больных с деменцией и могут быть представлены психотическими нарушениями, речевым или психомоторным возбуж-

дением, расстройствами сна, блужданием, изменениями личности. Эти проявления приносят страдания больным, создают проблемы для лиц, осуществляющих уход за ними, заставляют чаще использовать ресурсы здравоохранения. Они являются основной причиной обращения за амбулаторной или неотложной медицинской помощью. Поведенческие расстройства весьма распространены, гетерогенны и имеют различный прогноз (Devenand et al., 1997; Marin et al., 1997). Изменения личности проявляются на раннем этапе заболевания и часто описываются как «заострение» преморбидных черт личности. Они также могут быть представлены раздражительностью, апатией, отстраненностью и отчужденностью от окружающих (Rubin, Kinscherf, 1989). На более позднем этапе заболевания изменения личности выявляются более чем у половины больных, помещенных в учреждения по уходу (Cohen-Mansfield et al., 1989).

Лечение поведенческих расстройств. Первый шаг в лечении поведенческих расстройств заключается в установлении их характера, возможных причин и осложнений. Лечебные мероприятия планируют с учетом интенсивности, продолжительности и частоты поведенческих изменений. Усиление поведенческих нарушений может быть спровоцировано манерой общения лиц, осуществляющих уход за больным. Например, пациент может не понимать сложные фразы. В этом случае лицу, ухаживающему за больным, нужно разъяснить необходимость использовать более короткие и простые фразы, что может устранить поведенческие проблемы, и сделает ненужным применение других методов. Неадекватное поведение может привлекать внимание окружающих и уменьшать изоляцию больного. Если ухаживающее лицо осознает, что неадекватное поведение больного непреднамеренно подкрепляется повышенным вниманием, требуются другие способы для уменьшения изоляции больного.

По возможности поведение больного следует проанализировать с точки зрения основных потребностей больного. Например, если больной постоянно спрашивает, не время ли сейчас обеда (не зависимо от реального времени), то это легко объясняется тем, что он голоден. Труднее бывает понять стремление больного справить «малую нужду» в горшок с растениями, однако оно может объясняться, например, страхом больного перед туалетной комнатой, поскольку, входя туда и видя в зеркале свое отражение, он думает, что в туалетной комнате находится кто-то еще.

Причиной неадекватного поведения может быть и сопутствующее соматическое заболевание. У больных с деменцией ухудшение состояния может объясняться болями, запорами, инфекцией, приемом лекарственных средств. Больные с деменцией часто не способны описать свои жалобы и выражают свой дискомфорт изменением поведения. Причиной неадекватного поведения у больного с деменцией может быть и сопутствующее психическое заболевание.

Подходы к лечению поведенческих расстройств могут быть направлены на изменение уровня стимуляции больного. С больным можно поговорить о его прошлом, которое он обычно хорошо помнит благодаря относительной сохранности долговременной памяти. Нейропсихологическое исследование или тщательная клиническая беседа позволяют выявить сохраненные нейропсихологические функции, и попытки занять больного должны опираться именно на те функции, которые у него по-прежнему сильны. Часто поведенческие расстройства уменьшаются, когда повседневная активность больного осуществляется в соответствии со строгим режимом дня. Активность больного должна контролироваться таким образом, чтобы обеспечить оптимальный уровень его стимуля-

ции. С этой точки зрения, как показывает опыт, эффективным методом коррекции поведенческих расстройств у пожилых лиц может быть трудотерапия (Clark et al., 1997).

Варианты поведенческих расстройств. *Психотические нарушения* у больных деменцией могут проявляться бредом или галлюцинациями. В бредовых рассуждениях больного часто действуют «люди, укравшие вещи». Одна из возможных причин этой патологической скупости заключается в том, что больные пытаются найти объяснение своим проблемам, возникшим из-за ослабления памяти, с помощью конфабуляций. Например, если поиски того или иного предмета остались безрезультатными, то больной делает заключение, что этот предмет украден. Нарушение идентификации — другое частое расстройство у больных с деменцией. Оно может проявляться патологическим убеждением, что «этот дом не мой» или «мой супруг на самом деле чужой человек». Взглянув на телевизор или видя свое отражение в зеркале, больные могут утверждать, что «в комнате находятся другие люди». Нарушение идентификации может объясняться зрительно-пространственными нарушениями, выявляемыми у больных БА. Систематизированный бред у больных с деменцией встречается редко, поскольку предполагает относительную сохранность когнитивных функций, в частности способность к абстрактному мышлению. Зрительные галлюцинации при БА встречаются чаще, чем слуховые.

Депрессивный синдром. В связи с развитием деменции может усиливаться ранее существовавшая депрессия. Но нередко депрессивная симптоматика появляется уже после развития деменции. В любом случае распознавание симптомов депрессии имеет важное значение, так как ее лечение может улучшать качество жизни больных и лиц, осуществляющих уход за ними. Депрессия может проявляться дисфорией, раздражительностью, тревогой, негативизмом, неконтролируемым плачем. Хотя аффективные нарушения могут не достигать уровня, позволяющего в соответствии с критериями DSM-IV констатировать сопутствующую большую депрессию, биполярное расстройство или другой формальный диагноз, эти симптомы могут ухудшать состояние больных и ухаживающих за ними лиц. В этом случае следует назначить антидепрессант, нормотимик или анксиолитик.

Расстройства сна и бодрствования. Расстройство сна и бодрствования может быть еще одним фактором, отрицательно влияющим на качество жизни больного и ухаживающих лиц. Если пациент не спит, то у него и окружающих развивается утомление, приводящее к усилению других поведенческих симптомов.

У больных с расстройствами сна и бодрствования могут быть эффективными нефармакологические методы, в том числе меры по соблюдению гигиены сна и фототерапия. При тщательном обследовании может быть выявлена причина, требующая специфической терапии, например, синдром беспокойных ног или апноэ во сне. К мерам гигиены сна относятся предупреждение дневного сна и использование постели только для сна и секса. В спальне следует поддерживать комфортабельную температуру, не должно быть внешних шумов или света. Если пациент не может заснуть 30 мин, ему рекомендуют встать с постели, покинуть спальню и лечь в постель лишь тогда, когда он вновь почувствует сонливость. Помочь заснуть могут теплое молоко или теплая ванна перед отходом ко сну. Следует тщательно проанализировать лекарственные средства, которые принимает больной, и исключить препараты со стимулирующим действием, например, средства, содержащие кофеин, либо перенести

их прием на утро. Если пациент принимает средство со снотворным действием, его прием должен быть перенесен на вечер. Диуретики целесообразно назначать в первой половине дня. Кроме того, больному нужно ограничить объем жидкости, выпиваемой на ночь. Целесообразно ложиться в постель и вставать всегда в одно и то же время, не зависимо от продолжительности сна.

Фототерапия также может оказать некоторую пользу в лечении расстройств сна. В пилотном исследовании 10 госпитализированных больных с БА, страдавших сумеречной дезориентацией и расстройствами сна, ежедневно в течение 2 часов на протяжении 1 недели подвергали действию яркого света. Улучшение по клиническим шкалам отмечено у 8 из этих больных (Satlin et al., 1992).

Фармакологическое лечение расстройств цикла сна и бодрствования может включать использование любого традиционного снотворного, при этом выбор препарата основывается на профиле побочных действий. Идеальное средство должно действовать быстро и кратковременно, не приводя к появлению сонливости на следующий день, не оказывая отрицательного влияния на когнитивные функции и не вызывая зависимости.

Тревога. Тревога у больных с деменцией может быть проявлением соматических заболеваний, побочного действия лекарственных средств или депрессии. После тщательного обследования и анализа лекарственных средств, принимаемых больным, может быть решен вопрос о назначении анксиолитика или антидепрессанта. В некоторых случаях возможно применение нормотимика.

Блуждание. Особый тип поведенческого расстройства, опасность которого во многом зависит от места пребывания больного. Блуждание больного, оставленного без надзора в центре города вблизи оживленных магистралей, представляет исключительную опасность. Но тот же самый больной в условиях дома престарелых может блуждать по саду под надзором практически без всякого риска. Блуждание следует рассматривать в контексте его причин. Оно может быть побочным эффектом некоторых лекарственных средств. Другие пациенты просто пытаются следовать за проходящими мимо дома людьми. Некоторые стараются рассмотреть дверь или иные объекты, которые привлекли их внимание на расстоянии. При планировании лечения важно понимать причины поведения больного. Нефармакологические методы лечения блуждания включают надзор для обеспечения безопасности больного, применение идентификационных браслетов («безопасное возвращение»), которые можно получить через ассоциацию болезни Альцгеймера. Другое направление в лечении опирается на сохранившиеся у больных поведенческие стереотипы. Стоп-сигналы или факсимиле знаков, помещенные на выходную дверь или вблизи нее, могут предупредить блуждание. Для достижения той же цели можно воспользоваться развивающимися у больных зрительно-пространственными нарушениями — специальная разметка на полу (например, темные полосы) вблизи выхода могут ошибочно восприниматься больными как углубление или отверстие, которых следует избегать. Кроме того, следует запираť выходные двери с помощью замков, которые больные не смогут раскрыть. Временный эффект может дать отвлечение — больному можно предложить пищу или другое занятие, которое способно принести ему удовольствие. Подобным отвлекающим действием может обладать и музыка.

Лекарственные средства используют в том случае, когда немедикаментозные меры оказались недостаточно эффективными. Определенную пользу могут принести

препараты из любого класса психотропных средств. Нужное средство часто придется выбирать путем проб и ошибок. С осторожностью следует использовать нейрорептики, поскольку эти средства способны усилить блуждание, вызывая акатизию. Препараты с седативным действием повышают риск падений у беспокойных больных. По предварительным данным, ингибиторы холинэстеразы уменьшают бесцельные шатания у больных БА (Raskind et al., 1997).

Апатия/анергия. Апатия и анергия также наблюдаются у больных с деменцией. На поздней стадии больные кажутся почти полностью отрешенными из-за нарушения памяти, речи, полной неспособности ухаживать за собой. В ходе обследования необходимо в первую очередь исключить обратимые причины анергии, например, делирий. Исключив делирий или другие состояния, при которых можно получить быстрый эффект от лечения, следующим шагом нужно определить, не является ли причиной анергии или апатии депрессия, которая может отреагировать на лечение психостимуляторами. В этом случае эффективны и антидепрессанты, но они действуют медленнее, чем психостимуляторы.

Выбор лекарственных средств для коррекции поведенческих расстройств. Нейрорептики. Schneider et al., (1990) выполнили мета-анализ ряда исследований эффективности нейрорептиков в лечении поведенческих расстройств у госпитализированных больных с различными вариантами деменции. В среднем эффект нейрорептиков превосходил эффект плацебо на 18% ($p < 0,05$). Однако эти результаты следует воспринимать с осторожностью — в силу того, что анализировавшиеся исследования проводились на неоднородных выборках больных (среди которых были пациенты с различными органическими поражениями мозга), а также высокой эффективности плацебо. Проведено несколько исследований эффективности нейрорептиков в лечении поведенческих расстройств и у амбулаторных больных с деменцией. Однако ценность многих проведенных исследований ограничена, поскольку в них отсутствовала контрольная группа больных, принимавших плацебо, а выборки больных также были неоднородными.

Существующие данные не позволяют сделать научно обоснованный выбор нейрорептика для коррекции поведенческих расстройств. В связи с этим при выборе препарата руководствуются главным образом профилем побочных эффектов, неодинаковым у разных препаратов. Низкопотенциальные нейрорептики чаще вызывают седативный и холинолитический эффекты, а также ортостатическую гипотензию. Холинолитическое действие может усугублять когнитивный дефект, провоцировать задержку мочи, усиливать запоры. При применении высокопотенциальных нейрорептиков выше риск развития паркинсонизма. При применении любых нейрорептиков возможно развитие поздней дискинезии. Как показывают отдельные контролируемые исследования, нейрорептики нового поколения, такие как рисперидон, клозапин, оланзапин, кветиапин, могут быть полезны в коррекции поведенческих расстройств и, возможно, лучше переносятся, чем традиционные препараты, однако и они не лишены побочных эффектов.

Отсутствуют научно обоснованные рекомендации и по выбору оптимальной дозы нейрорептика для коррекции поведенческих нарушений при деменции. Как правило, у гериатрических пациентов используют более низкие дозы, а титрование дозы проводят более медленно. Опыт показывает, что у больных с деменцией и психоти-

ческими расстройствами лечение галоперидолом следует начинать с дозы 0,25–0,5 мг в сут. Однако у некоторых больных даже эта доза вызывает тяжелый паркинсонизм. В связи с этим необходим тщательный контроль за состоянием больного в первые недели после начала лечения или изменения дозы препарата. Как правило, лечение психоза у больного с деменцией занимает от 6 до 12 недель (Devenand, 1998).

Нормотимические средства. Эффективность карбамазепина при лечении поведенческих расстройств у больных с деменцией подтверждается данными открытых и двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, проведенных в условиях учреждений по уходу за больными. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании карбамазепин оказался эффективным в средней дозе 300 мг/сут, которая, как правило, хорошо переносилась. Продолжительность терапевтической фазы в этом исследовании составила 5 недель (Tariot et al., 1994). Авторы сообщили, что при дальнейшем применении препарат дал положительные результаты (Tariot et al., 1998).

Вальпроевая кислота — другое нормотимическое средство, которое может быть полезным в лечении поведенческих нарушений при деменции. Тем не менее, эффективность препарата была показана лишь в неконтролируемых испытаниях на гетерогенных выборках больных. Доза вальпроевой кислоты в этих исследованиях колебалась от 240 до 1500 мг/сут, а концентрация препарата в крови достигала 90 нг/л. Седативный эффект может ограничивать дозу препарата. При лечении вальпроевой кислотой необходимо следить за функцией печени и клиническим анализом крови.

Хотя сообщалось о положительном влиянии препаратов лития на поведенческие нарушения у отдельных больных с деменцией, в подавляющем большинстве случаев они были неэффективными. Возможность серьезных побочных эффектов требует осторожности при применении препарата у гериатрических больных в целом и больных с деменцией в особенности. Как правило, соли лития не рекомендуют больным с деменцией, если они не страдают биполярным расстройством.

Анаксиолитики. Эффективность и безопасность бензодиазепинов у больных деменцией с поведенческими расстройствами изучена недостаточно. Эти препараты могут вызывать зависимость, сонливость, амнезию, расторможенность и падения. В то же время они могут быть полезны в лечении тревоги и расстройств сна. Предпочтение следует отдавать лоразепаму и оксазепаму, не образующих в организме активных метаболитов.

Буспирон — небензодиазепиновый анксиолитик — не вызывает зависимость, но может спровоцировать головную боль и головокружение. Контролируемые исследования буспилона у больных деменцией с поведенческими расстройствами не проводились. В одном из исследований сравнивалась эффективность галоперидола (1,5 мг/сут) и буспилона (15 мг/сут) у 26 больных с возбуждением, пребывающих в учреждение по уходу. На фоне применения буспилона отмечено уменьшение тревоги и напряжения (Cantillon et al., 1996). В обеих группах отмечена тенденция к нормализации поведения, однако контрольной группы, принимавшей плацебо, в исследовании не было.

Золпидем — небензодиазепиновое снотворное. Сообщалось о способности малых доз препарата уменьшать возбуждение у больных с деменцией (Jackson et al., 1996). Однако контролируемые испытания золпидема при поведенческих расстройствах не проводились.

Антидепрессанты. Тразодон, являющийся антагонистом α_2 -адренорецепторов и 5-HT₂-рецепторов, обычно применяется в качестве антидепрессанта. В несколь-

ких сообщениях отмечено, что в дозе до 400 мг в сутки препарат может уменьшать возбуждение и агрессию. В двойном слепом сравнительном исследовании тразодона и галоперидола показана эффективность обоих препаратов (Sultzer et al., 1997). Тразодон эффективнее, чем галоперидол, уменьшал выраженность негативизма, стереотипий и вербальной агрессии. Больные, принимавшие тразодон, реже выходили из исследования, чем больные, принимавшие галоперидол. В исследовании не было контрольной группы больных, принимавших плацебо. Кроме того, у отдельных больных, принимавших тразодон, развился делирий. Применение тразодона ограничивают и другие побочные эффекты, такие как ортостатическая гипотензия, сонливость и головокружение.

СИОЗС. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) широко применяются для коррекции поведенческих расстройств при деменции. Особенно хорошо изучена их способность уменьшать возбуждение. В исследованиях показана эффективность алапраколата, циталопрама и сертралина в лечении поведенческих расстройств. В то же время эффективность флувоксамина и флуоксетина в лечении поведенческих расстройств у больных с деменцией в исследованиях не доказана. Необходимы дополнительные исследования препаратов этой группы для того, чтобы уточнить их роль в лечении поведенческих расстройств.

Бета-адреноблокаторы. В открытых исследованиях показана способность пропранолола в дозе до 520 мг в сутки уменьшать выраженность возбуждения при органических поражениях головного мозга (Greendyke et al., 1986). Однако брадикардия и артериальная гипотензия могут помешать достижению эффективной дозы препарата. По некоторым данным, пиндолол может быть столь же эффективным, как пропранолол, но не имеет этих побочных эффектов (Greendyke et al., 1989). Необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить этот эффект бета-адреноблокаторов. Однако и в настоящее время они могут быть рекомендованы для коррекции возбуждения у больных с деменцией.

Гормоны. В небольшом открытом исследовании мужчин с деменцией показана способность конъюгированного эстрогена и медроксипрогестерона ацетата уменьшать агрессивные действия (Cooper, 1987, Kyomen et al., 1991).

Сосудистая деменция

Клинические критерии. В США сосудистая деменция (СД) занимает второе место по распространенности после БА. В некоторых других регионах мира, где частота инсульта очень высока, сосудистая деменция опережает по распространенности БА. Для диагностики сосудистой деменции предложены различные критерии, в том числе критерии NINDS-AIREN (Roman et al., 1993), ADDTC (Chui et al., 1992), DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), МКБ-10 (Wetterling et al., 1994). Критерии DSM-IV (табл. 9.7) и МКБ-10 предназначены для клинической практики и обладают более высокой чувствительностью, чем критерии, разработанные для научных исследований (NINDS-AIREN).

Указанные критерии сосудистой деменции имеют существенные различия, что предопределяет широкую вариабельности в ее диагностике. В нескольких исследованиях проводилось сравнение критериев на одних и тех же группах больных. В результате оказалось, что лишь небольшая часть пациентов удовлетворяет всем

Таблица 9.7. Критерии диагностики сосудистой деменции

-
- А. Развитие множественного когнитивного дефекта, проявляющегося одновременно**
1. Нарушением памяти (нарушением способности запоминать новую или воспроизводить ранее заученную информацию)
 2. Одним (или несколькими) из следующих когнитивных расстройств:
 - афазия (расстройство речи)
 - апраксия (нарушение способности выполнять действия, несмотря на сохранность элементарных двигательных функций)
 - агнозия (нарушение способности распознавать или идентифицировать предметы, несмотря на сохранность элементарных сенсорных функций)
 - расстройство регуляторных (исполнительных) функций (планирования, организации, поэтапной реализации, абстрагирования)
- Б. Каждое из когнитивных нарушений, указанных в критериях А1 и А2, вызывает существенное расстройство жизнедеятельности в социальной или профессиональной сферах и представляет собой существенное снижение по отношению к прежнему уровню функционирования**
- В. Очаговые неврологические симптомы (например, оживление глубоких сухожильных рефлексов, разгибательные стопные знаки, псевдобульбарный паралич, нарушения ходьбы, слабость в конечностях) или параклинические признаки цереброваскулярного заболевания (например, множественные инфаркты, вовлекающие кору и подлежащее белое вещество), которое можно этиологически связать с когнитивными нарушениями**
- Г. Когнитивный дефект не возникает исключительно во время делирия**
-

Источник. American Psychiatric Association, 1994 (DSM-IV).

критериям одновременно (Amar et al., 1996; Verhey et al., 1996; Wetterling et al., 1996). Диагностические критерии отличаются по чувствительности и специфичности и не являются взаимозаменяемыми. В некоторых исследованиях диагноз ставился с учетом нейровизуализационных критериев в дополнение к клиническим. Лишь немногие критерии валидизированы патоморфологически. Отсутствие единых критериев затрудняет изучение вопросов дифференциальной диагностики, эпидемиологии, прогноза и лечения (Erkinjuntti et al., 1997).

Для диагностики сосудистой деменции традиционно используют ишемическую шкалу Хачинского (Hachinski et al., 1975). Однако если эта шкала используется в отрыве от других данных, то, как показывают клинико-патоморфологические сопоставления, ее точность, чувствительность и специфичность довольно низкие (O'Brien, 1988). Шкала Хачинского хорошо дифференцирует больных с клинически проявляющимися инфарктами среднего и крупного размеров и больных с другими весьма гетерогенными изменениями: лакунарными инфарктами, субклиническими инфарктами, хроническим ишемическим поражением белого вещества, болезнью Бинсвангера, сочетанием СД и БА — то есть вариантами СД, отличными от мультиинфарктной деменции (O'Brien, 1988).

Сосудистая деменция представляет собой гетерогенную группу состояний, общими для которых являются наличие деменции, та или иная степень нарушения кровоснабжения головного мозга, а также наличие причинно-следственных связей между ними. Диагноз подтверждается тщательно собранным анамнезом, данными осмотра и нейропсихологического исследования.

К числу часто используемых относятся критерии СД, разработанные международной рабочей группой NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke — Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences)

(Roman et al., 1993). Согласно критериям NINDS-AIREN, диагноз СД подтверждается острым развитием когнитивных нарушений, наличием расстройств ходьбы или частых падений, учащенного мочеиспускания или недержания мочи, очаговых неврологических симптомов (гемипарез, слабость мимических мышц нижней половины лица, нарушения чувствительности, дефекты полей зрения, псевдобульбарный синдром, экстрапирамидные проявления), депрессии, аффективной лабильности и других психических изменений (Roman et al., 1993). Согласно критериям NINDS-AIREN, деменция определяется как нарушение памяти в сочетании с дефицитом в двух других когнитивных сферах (ориентация, внимание, речь, зрительно-пространственные и регуляторные функции, моторный контроль и прaxis). Когнитивные нарушения должны препятствовать повседневной активности больного, независимо от влияния физического дефекта, связанного с инсультом. Случаи с нарушением сознания, делирием, сенсомоторными нарушениями, тяжелой афазией и психозом должны быть исключены, если они препятствуют проведению полноценного нейропсихологического исследования. В соответствии с критериями NINDS-AIREN при неврологическом осмотре должны выявляться очаговые симптомы, характерные для инсульта. В критериях выделены несколько типов ишемического поражения мозга, которые могут приводить к сосудистой деменции, в том числе: обширные инфаркты, связанные с поражением крупных мозговых артерий, одиночные инфаркты в стратегических зонах (с когнитивным дефектом, соответствующим их локализации), лакунарные инфаркты в глубинных отделах белого и серого вещества, обширное ишемическое поражение белого вещества или комбинация этих изменений. Деменция должна проявляться в течение 3 месяцев после документированного инсульта или характеризоваться наличием эпизодов внезапного ухудшения когнитивных функций либо флуктуирующим течением со ступенеобразным прогрессированием когнитивного дефекта.

Дифференциальный диагноз СД и БА имеет важное значение, поскольку подходы к лечению этих состояний различаются; в случае СД возможна эффективная

первичная и вторичная профилактическая терапия. Согласно критериям БА, разработанным NINCDS-ADRDA, для диагностики деменции достаточна констатация когнитивного дефекта только в двух сферах, в том числе за пределами мнестической сферы.

Таблица 9.8. Подтипы сосудистой деменции

Мультиинфарктная деменция
Одиночный инфаркт или несколько инфарктов, локализованных в «стратегических» зонах
Множественные подкорковые лакунарные инфаркты
Артериосклеротическая субкортикальная лейкоэнцефалопатия
Комбинация крупных и мелких инфарктов, поражающих корковые и подкорковые структуры
Геморрагические очаги
Подкорковые лакунарные инфаркты вследствие генетически детерминированных артериолопатий
Смешанная (сосудистая и альцгеймеровская) деменция

Принято выделять несколько подтипов СД. Так, в недавно опубликованном обзоре Koppen et al. (1997) их выделено восемь (табл. 9.8). *Первый подтип СД* — уже упоминавшаяся мультиинфарктная деменция. Она характеризуется наличием множественных крупных церебральных инфарктов, часто возникающих в результате кардиогенной эмболии. По некоторым данным, к этому типу принадлежат 27% случаев СД. *Второй подтип СД* связан с единичными или несколькими инфарктами, локали-

зованными в стратегических зонах (таламус, белое вещество лобной доли, базальные ганглии, угловая извилина). На этот подтип приходится 14% случаев СД. *Третий подтип СД* характеризуется наличием множественных подкорковых лакунарных инфарктов, которые возникают вследствие артериосклеротических или дегенеративных изменений стенок глубоких пенетрирующих артериол, часто связанных с артериальной гипертензией или сахарным диабетом. Клинически в этом случае развитию деменции могут предшествовать эпизоды транзиторных ишемических атак или инсультов с хорошим восстановлением функций, но нередко поражение мозга остается до определенного времени субклиническим, а в последующем проявляется постепенно нарастающим когнитивным дефектом, имитируя течение БА. При нейровизуализации выявляются подкорковые лакунарные инфаркты. Лакунарные инфаркты приводят к развитию синдромов разобщения со снижением показателей кровотока и метаболической активности в отдаленных корковых и подкорковых структурах. Это наиболее частый подтип сосудистой деменции, на долю которого приходится примерно 30% ее случаев.

Четвертый подтип СД — это болезнь Бинсвангера, или артериосклеротическая субкортикальная лейкоэнцефалопатия. Патоморфологически болезнь Бинсвангера характеризуется снижением плотности белого вещества, возникающим в результате частичной утраты миелиновых оболочек, олигодендроцитов и аксонов. Мелкие сосуды, кровоснабжающие белое вещество, оказываются окклюзированы фиброглияминовой тканью. Клинически заболевание проявляется деменцией, ригидностью конечностей, абулией, недержанием мочи. Дифференциальный диагноз приходится проводить с СПИДом, рассеянным склерозом или последствиям облучения. Прогрессирование болезни Бинсвангера происходит постепенно или ступенеобразно, и неврологические симптомы нарастают на протяжении нескольких лет. При нейровизуализации выявляются множественные лакунарные инфаркты, изменения перивентрикулярного белого вещества и гидроцефалия. *Пятый подтип СД* характеризуется сочетанием крупных и мелких инфарктов, вовлекающих как корковые, так и подкорковые структуры. *Шестой подтип СД* возникает в результате геморрагического поражения мозга при внутричерепных кровоизлияниях. Факторами риска в этом случае являются неконтролируемая артериальная гипертензия, артериовенозные мальформации, внутричерепные аневризмы. *Седьмой подтип СД* обусловлен генетически детерминированными артериопатиями, которые вызывают подкорковые лакунарные инфаркты. Патоморфологически в этом случае выявляется поражение мелких пенетрирующих артерий, кровоснабжающих базальные ганглии и подкорковое белое вещество. Примерами могут служить семейная амилоидная ангиопатия, коагулопатии или церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией — ЦАДАСИЛ (Bousser, Tournier-Lasserre, 1993).

Восьмой подтип СД — сочетание СД и БА (смешанная деменция). Обычно это больные с указанием на БА в семейном анамнезе, имеющие также факторы риска инсульта. При нейровизуализации выявляются корковая атрофия и церебральные инфаркты или геморрагические очаги. К этому подтипу СД относятся также пациенты с БА, у которых развилось внутримозговое кровоизлияние как осложнение сопутствующей амилоидной ангиопатии.

Факторы риска. Факторы риска инсульта служат также факторами риска и сосудистой деменции (табл. 9.9). К ним относятся артериальная гипертензия (Skoog et al., 1996; Lindsay et al., 1997), сахарный диабет (You et al., 1995), мерцательная аритмия (Wolf et al., 1978), курение (You et al., 1995), ишемическая болезнь сердца (Gorelick et al., 1993), сердечная недостаточность (Gorelick et al., 1993), шум, выслушиваемый над сонной артерией (Gorelick et al., 1993), злоупотребление алкоголем (Lindsay et al., 1997), пожилой возраст (Yoshitake et al., 1995), мужской пол (Yoshitake et al., 1995). Дополнительные факторы риска СД включают низкий образовательный уровень (Tatemachi et al., 1994), занятия неквалифицированным трудом (Mortel et al., 1995 a), наличие аллеля АРОЕ-ε4 (Gorelick et al., 1997), отсутствие заместитель-

Таблица 9.9. Факторы риска сосудистой деменции

Артериальная гипертензия
Сахарный диабет
Курение
Ишемическая болезнь сердца
Нарушения сердечного ритма
Сердечная недостаточность
Шум над сонными артериями
Пожилой возраст
Мужской пол
Низкий образовательный уровень
Профессия
АПОЕ-ε4
Эпилептические припадки
Некорригированная эстрогенная недостаточность

риска, могут уменьшать заболеваемость инсультом и частоту его осложнений, в том числе и СД. Когда СД уже развилась, воздействие на сосудистые факторы риска и сопутствующие соматические заболевания позволяют снизить скорость прогрессирования деменции. В некоторых случаях определенное значение может иметь применение антиагрегантов (аспирин, тиклопидин, клопидогрель) или не прямых антикоагулянтов (варфарин).

Воздействие на факторы риска. Уменьшение факторов риска инсульта может снижать вероятность повторения церебрального инфаркта. Применение гипотензивных средств для уменьшения артериальной гипертензии следует тщательно контролировать, так как избыточное падение артериального давления способно привести к относительной гипоперфузии, которая может быть причиной усугубления ишемии мозга, появления общей слабости, спутанности сознания и ухудшения когнитивных функций. Церебральная эмболия — еще один поддающийся лечению фактор развития инсульта. В связи с этим необходимы тщательное обследование с целью выявления эпизодических нарушений сердечного ритма с помощью холтеровского мониторирования, а также и установления характера церебральной эмболии с помощью КТ и МР-ангиографии, доплерографии и эхокардиографии. В отсутствие лечения мерцательная аритмия может приводить к снижению сердечного выброса, церебральной гипоперфузии и развитию ишемии и даже инфаркта мозга.

В настоящее время доказана способность аспирина (в дозе 325 мг/сут) и варфарина (в дозе, поддерживающей международное нормализованное отношение на уровне 2–4,5) снижать риск повторного инсульта. Для уменьшения риска инсульта (и, следовательно, СД) больным неревматической мерцательной аритмией в отсутствие противопоказаний следует назначать варфарин или аспирин (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators, 1991). Антикоагулянтная терапия уменьшает риск развития инсульта и после инфаркта миокарда (Van Bergen et al., 1994). Наиболее серьезным

ной терапии эстрогенами в менопаузе (Mortel et al., 1995b), наличие эпилептических припадков (Moroney et al., 1996), нарушения сердечного ритма (Moroney et al., 1996), пневмония (Moroney et al., 1996). Наличие указанных факторов риска свидетельствует в пользу диагноза СД, но не является обязательным для его установления. Тем не менее меры, направленные на уменьшение этих факторов риска, — одно из наиболее важных направлений в предупреждении и лечении СД.

Лечение. С точки зрения общественного здравоохранения при СД наиболее эффективны меры по первичной профилактике СД. Образовательные программы, разъясняющие важность контроля факторов

потенциальным осложнением антикоагулянтной терапии являются внутричерепные кровоизлияния, вероятность которых можно уменьшить, если поддерживать международное нормализованное отношение на уровне не более 4 (Azar et al., 1996).

У мужчин, у которых развивается инфаркт миокарда или ишемический инсульт, оказался повышенным уровень системного маркера воспаления — С-реактивного белка (Ridker et al., 1997). Уменьшение уровня С-реактивного белка на фоне лечения аспирином сопровождалось уменьшением риска инсульта и инфаркта миокарда, что свидетельствует о потенциальной эффективности противовоспалительных средств в предупреждении этих заболеваний (Ridker et al., 1997). Каротидная эндартерэктомия рекомендуется у больных с гемодинамически значимым стенозом сонных артерий (North American Symptomatic Carotis Endarterectomy Trial Collaborators, 1991) и изъязвленными каротидными бляшками (Kistler et al., 1991). Плохо контролируемый сахарный диабет и повышенный уровень липидов в крови могут снижать церебральную перфузию, вызывая микроангиопатию, которая может приводить к развитию лакунарных инфарктов и в конечном итоге — к СД. В связи с этим снижение уровня триглицеридов и контроль уровня сахара в крови могут повышать церебральный кровоток и уменьшать риск последующего инфаркта мозга.

Прекращение курения улучшает церебральный кровоток и состояние когнитивных функций (Rogers et al., 1985). Всем курящим больным необходимо рекомендовать отказаться от курения, независимо от того, развилась у них СД или нет. В некоторых случаях может помочь постепенная детоксикация с помощью кожных пластырей с никотином (Cromwell et al., 1997).

Данные о способности заместительной терапии эстрогенами уменьшать риск развития СД противоречивы (Mortel et al., 1995b). Заместительная эстрогенная терапия в настоящее время проводится по поводу остеопороза, вазомоторных менопаузальных симптомов, атрофического вагинита, гипоестрогенизма. Эффективность эстрогенов при сердечно-сосудистых заболеваниях, ишемическом инсульте и СД может объясняться их способностью уменьшать адгезию тромбоцитов, снижать уровень липидов в крови, ослаблять тромболитический и вазоконстрикторный эффекты тромбоксана А₂ (Konno et al., 1997). Вместе с тем, есть данные о негативном влиянии эстрогенов.

Аспирин. Аспирин в малых дозах может уменьшать образование тромбоцитарных агрегатов и, следовательно, тормозить тромбообразование. Аспирин блокирует также вазоконстрикторный эффект тромбоксана А₂. Аспирин уменьшает вероятность развития повторного инсульта и кардиоваскулярных осложнений. В одном из исследований аспирин в дозе 325 мг/сут в сочетании с воздействием на факторы риска инсульта улучшал или стабилизировал церебральную перфузию и когнитивные функции у больных с легкой или умеренно выраженной мультиинфарктной деменцией (Meyer et al., 1989). Хотя необходимо подтвердить эти данные в более обширных исследованиях, больным с СД рекомендуют назначать малые дозы аспирина (50–325 мг/сут) в отсутствие противопоказаний (например, указаний в анамнезе на язву желудка или двенадцатиперстной кишки либо желудочное кровотечение).

Тиклопидин. Тиклопидин тормозит агрегацию тромбоцитов, ингибируя аденозиндифосфат-индуцируемое связывание тромбоцитов с фибриногеном. В исследовании Ticlopidine Aspirine Stroke Study (TASS) отмечено, что тиклопидин (250 мг 2 раза в день) более эффективен, чем аспирин (650 мг 2 раза в день), при предупреждении инсульта, как с летальным исходом, так и без него (Hass et al., 1989). При применении

тиклопидина отмечены такие побочные эффекты, как диарея, сыпь, кровотечения, тяжелая нейтропения. Кожные и желудочно-кишечные побочные эффекты тиклопидина обычно разрешаются спонтанно. Возможность нейтропении требует регулярного контроля за уровнем лейкоцитов в крови.

Клопидогрель уменьшает агрегацию тромбоцитов за счет прямого торможения *аденозиндифосфат* (АДФ) — рецепторного связывания, а также торможения АДФ-опосредуемой активации гликопротеинового IIb/IIIa -комплекса. В ряде исследований показана способность клопидогреля (75 мг один раз в сутки) уменьшать у больных, ранее перенесших инсульт, инфаркт миокарда или страдающих атеросклерозом периферических артерий, частоту инсульта, инфаркта миокарда, а также летального исхода, связанного с сердечно-сосудистыми заболеваниями. По данным одного из исследований, на фоне приема клопидогреля риск повторного сосудистого эпизода снижался на 8,7% больше, чем на фоне приема аспирина (CAPRIE Steering Committee, 1996). Переносимость клопидогреля была хорошей. В отличие от тиклопидина он не вызывал нейтропении, а частота желудочно-кишечных кровотечений, диспепсии, была ниже, чем у аспирина. В то же время частота диареи, сыпи и зуда у больных, принимавших клопидогрель, была выше, чем при приеме аспирина.

Пентоксифиллин. В 9-месячном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что пентоксифиллин вызывает у больных с мультиинфарктной деменцией, диагностированной согласно критериям DSM-III, некоторое улучшение когнитивных функций, оцениваемых с помощью стандартизированных шкал, по сравнению с плацебо. Доза пентоксифиллина составила 400 мг 3 раза в день (European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia Study, 1996).

Ингибиторы холинэстеразы. В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях показано, что у больных с сосудистой и смешанной деменцией галантамин и донепезил способны улучшать состояние когнитивных функций, повседневную активность и уменьшать выраженность поведенческих нарушений.

Мемантин. По данным контролируемых исследований, мемантин в дозе 20 мг/сут, уменьшал выраженность когнитивных нарушений у больных с легкой и умеренной сосудистой деменцией, особенно связанной с поражением мелких мозговых сосудов.

Некогнитивные расстройства

Большинство исследований этой проблемы проведено на больных с последствиями инсультов. Однако общие принципы фармакологических и нефармакологических воздействий, изложенные здесь, применимы и к другим формам сосудистой деменции.

Постинсультная депрессия. Большая депрессия выявляется у 10% больных, перенесших инсульт. Согласно другому исследованию, у 25% больных, госпитализированных по поводу инсульта, состояние удовлетворяет критериям большой депрессии (Robinson et al., 1983). Если учитывать депрессивные симптомы вне зависимости от того, соответствуют ли они критериям большой депрессии или нет, то их распространенность у больных, перенесших инсульт не более 2 лет назад, увеличивается до 40% (Robinson et al., 1987).

Большая депрессия у больных с инсультом чаще развивается при поражении лобной коры левого полушария и базальных ганглиев (Robinson et al., 1984), при этом чем ближе очаг поражения к полюсу лобной доли, тем сильнее выражена депрессивная симптоматика (Robinson et al., 1981).

Нераспознанная и нелеченная депрессия оказывает отрицательное влияние на активность больного в процессе реабилитации, эффективность реабилитационных мер и в конечном итоге на степень восстановления утраченных функций. Это положение остается справедливым даже после регресса депрессии (Parikh et al., 1990). При поражении левого полушария депрессия чаще сопровождается когнитивными нарушениями, чем при поражении правого полушария (Bolla-Wilson et al., 1989).

При обследовании важно исключить другие заболевания, которые, помимо инсульта, могут служить причиной аффективных расстройств. Доказано, что постинсультная депрессия поддается лечению антидепрессантами. Так, нортриптилин оказался эффективнее плацебо в 6-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Однако этот препарат следует применять с осторожностью из-за высокой частоты побочных эффектов, в том числе делирия, синкопальных состояний, головокружения, повышенной сонливости (Lipsey et al., 1984). В 6-недельном двойном слепом контролируемом исследовании показана эффективность и селективного ингибитора обратного захвата серотонина циталопрама (Andersen et al., 1994). При этом различия между циталопрамом и плацебо были особенно выражены у больных с поздним началом депрессии (спустя 7 недель после инсульта). У многих пациентов с ранним началом депрессии отмечалось спонтанное восстановление. Кроме того, в контролируемых испытаниях при постинсультной депрессии оказался эффективным и флуоксетин.

Постинсультная тревога. Тревога у больных, перенесших инсульт, тесно коррелирует с депрессией. В одном из исследований у 27% больных с инсультом диагностировано генерализованное тревожное расстройство, причем у 75% из них отмечены сопутствующие симптомы депрессии (Castillo et al., 1993). Это указывает на необходимость поиска и адекватного лечения депрессии у больных с постинсультной тревогой. Важно учитывать также, что тревога может быть проявлением сопутствующего заболевания или побочным действием принимаемых лекарственных средств.

Не проводилось систематических контролируемых исследований эффективности фармакологических средств для лечения тревоги у больных, перенесших инсульт. Для лечения тревоги у больных без органического поражения мозга особенно часто используют бензодиазепины. Эти препараты с осторожностью можно применять и у больных, перенесших инсульт. При этом рекомендуют назначать препараты короткого действия, не образующие активных метаболитов (например, лоразепам или оксазепам) — для того, чтобы уменьшить вероятность таких побочных эффектов, как сонливость, атаксия, спутанность сознания или расторможенность. Буспирон также может быть эффективен при постинсультной тревоге, однако его действие проявляется лишь через несколько недель. В то же время при применении буспилона не возникают зависимость, сонливость, существенно не усиливается риск падений. При генерализованной тревоге эффект можно получить и с помощью трициклических антидепрессантов. При этом необходимы осторожное титрование дозы, тщательный контроль за появлением возможных холинолитических эффектов. В настоящее время

мы не располагаем данными контролируемых исследований, которые бы помогали проводить выбор препарата и подбирать его дозу. При применении СИОЗС нет риска толерантности, низкая вероятность развития злоупотребления. Препараты особенно полезны в лечении коморбидной депрессии, которая часто сопровождает постинсультную тревогу.

Постинсультный психоз. Психоз у больного с инсультом может быть спровоцирован лекарственным препаратом или сопутствующим заболеванием. Галлюцинации отмечаются менее чем у 1% больных с инсультом (Rabins et al., 1991). Постинсультный психоз чаще наблюдается при правополушарных поражениях, вовлекающих теменно-височную кору, а также у больных с церебральной атрофией и эпилептическими припадками (Levine, Finkelstein, 1982; Rabins et al., 1991).

У больного с делирием следует прежде всего попытаться установить его причину и выбрать правильное лечение. Во-первых, клиницист должен исключить соматическое заболевание или связь психоза с приемом того или иного вещества. В соответствии с этим лечение может заключаться в коррекции первичного заболевания, удалении токсического препарата и симптоматической терапии с помощью антипсихотических средств (если психотическая симптоматика создает угрозу жизнедеятельности больного или препятствует проведению обследования и лечения).

Нейролептики. Проведено лишь небольшое число контролируемых исследований, оценивавших эффективность нейролептиков при психозах у больных, перенесших инсульт. Общие принципы выбора нейролептика, определения эффективной дозы и проведения ее титрации — те же, что и при лечении психотических расстройств у больных с БА. Нейролептики следует назначать после тщательного поиска причины психоза. Если психоз создает угрозу жизнедеятельности больного или режиму лечения, положительное действие нейролептиков перевешивает риск, связанный с их применением. Выбор нейролептика основывается скорее на профиле побочных эффектов, нежели на их эффективности. Если у больного выявляются признаки паркинсонизма, то следует назначить препарат с умеренной активностью (например, перфеназин или локситан) либо препарат нового поколения (рисперидон, оланзапин, сероквель), которые реже вызывают экстрапирамидные побочные эффекты. Осторожность следует соблюдать при назначении нейролептиков с выраженным холинолитическим действием, особенно у больных с гиперплазией предстательной железы, ортостатической гипотензией или тенденцией к задержке мочи. Холинолитическое действие этих средств может усилить когнитивный дефект у подобных больных. При возбуждении и нарушении глотания может возникнуть необходимость в парентеральном введении нейролептика. Многие традиционные нейролептики выпускаются в форме для внутримышечного введения, а некоторые высокопотенциальные средства можно вводить и внутривенно. При внутривенном введении галоперидола следует соблюдать осторожность ввиду опасности развития пируэтной желудочковой тахикардии (Metzger et al., 1993). В то же время многие нейролептики нового поколения не выпускаются в форме для парентерального введения. Назначая нейролептики больным, перенесшим инсульт, следует учитывать опасность развития поздней дискинезии или более редкой поздней акатизии. В связи с этим время от времени следует предпринимать попытки снизить дозу или отменить нейролептик.

Постинсультная мания. Мания очень редко встречается у больных, перенесших инсульт. В одном из исследований ее распространенность у этой категории больных составила менее 1% (Robinson et al., 1988). Как и в случае других некогнитивных расстройств, связанных с деменцией, необходимо тщательное обследование для исключения соматического заболевания или связи с применением того или иного препарата, так как эти факторы способны вызвать или усиливать манию. Фармакотерапия мании включает применение вальпроевой кислоты, карбамазепина, габапентина и лития.

Литий. Эффективность лития при постинсультной мании в контролируемых исследованиях не изучалась. В нескольких сообщениях отмечена низкая эффективность лития при вторичной мании (Black et al., 1988). При лечении постинсультной мании препаратами лития необходима осторожность ввиду низкого терапевтического индекса. Больные с органическим поражением мозга особенно чувствительны к побочным эффектам лития. Интоксикация литием может вызывать такие неврологические симптомы, такие как тремор, атаксия, дизартрия, экстрапирамидные и мозжечковые симптомы, нистагм, делирий и даже манию (Nurnberger, 1985). Прежде чем назначить литий, необходимо провести ЭКГ, определение ТТГ, уровня электролитов, клинический анализ крови, исследовать функцию почек. Необходимо также учесть возможность лекарственного взаимодействия — уровень лития в крови повышают некоторые диуретики и нестероидные противовоспалительные средства. В период приема лития необходимо регулярно контролировать уровень препарата в крови, ЭКГ, сопутствующее лечение. Хотя отсутствуют научно выверенные данные о терапевтической концентрации препарата при постинсультной мании, клинический опыт показывает, что терапевтическая концентрация может колебаться от 0,5 до 0,7 мэкв/л.

Карбамазепин. Контролируемых исследований эффективности карбамазепина при постинсультной мании не проводилось. По некоторым данным, больные с биполярным расстройством, возникающим на фоне органического поражения мозга, лучше реагируют на карбамазепин, чем на литий (Himmelhoch, Garfinkel, 1986). До начала приема карбамазепина необходимо провести клинический анализ крови с определением числа тромбоцитов, ЭКГ, исследовать функцию печени, содержание натрия в крови, уровень ТТГ. Следует также измерить уровень в крови других препаратов, метаболизирующихся ферментом CYP3A4. Карбамазепин способен индуцировать свой собственный метаболизм, в связи с этим необходимо определять содержание карбамазепина в крови не реже, чем раз в 6 месяцев, а также всякий раз при изменении дозы или добавлении препаратов, которые могут взаимодействовать с карбамазепином. Нет научно разработанных рекомендаций в отношении терапевтического уровня карбамазепина при постинсультной мании. Соответственно дозу препарата следует подбирать эмпирически, ориентируясь на клинический эффект. В число побочных эффектов карбамазепина входят гипонатриемия, брадикардия, атриовентрикулярная блокада, лейкопения, тромбоцитопения, атаксия, нистагм, спутанность сознания, сонливость. Исходя из теоретических соображений, прием карбамазепина можно продолжать, если число лейкоцитов в крови снизилось не более чем до 3000/мкл (Tohen et al., 1995). У лиц, чувствительных к побочным эффектам карбамазепина, его начальная доза должна быть менее 100 мг, при этом целесообразно использовать жидкую лекарственную форму препарата. Титрование дозы проводят медленно, поскольку больные, перенесшие инсульт, — это, как правило, пожилые люди, у которых снижены печеночный клиренс и способность белков плазмы связывать препарат, а потому концентрация активного вещества бывает выше.

Вальпроевая кислота — еще один антиконвульсант, используемый для лечения постинсультной мании. Тем не менее, нет данных контролируемых исследований, которые бы подтверждали эффективность препарата при этом состоянии. До начала лечения и в ходе его необходимо оценивать состояние крови и функцию печени. К числу побочных эффектов относятся сонливость, атаксия, когнитивные нарушения, тромбоцитопения, повышение уровня печеночных трансаминаз, тремор, желудочно-кишечные расстройства, выпадение волос. Возможно лекарственное взаимодействие с другими препаратами, связывающимися с белками плазмы. Алопецию можно корригировать с помощью поливитаминов, содержащих цинк и селен. Прием препарата можно продолжать, если число лейкоцитов в крови не опускается ниже 3000/мкл, а уровень печеночных ферментов не поднимается более чем в три раза от верхней границы нормы. Вальпроевая кислота может тормозить свой собственный метаболизм, и на фоне приема стабильной дозы препарата его уровень в крови может повышаться. Терапевтический уровень препарата в сыворотке при постинсультной мании до настоящего времени не определен. Лечение, особенно у лиц, чувствительных к побочным

эффектам, можно начинать с дозы менее 100 мг, используя жидкие лекарственные формы. При постепенном наращивании дозы вероятность побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта снижается.

Габапентин. Габапентин, усиливающий ГАМКергическую передачу, используется для усиления эффекта других антиконвульсантов. Контролируемые исследования габапентина при постинсультной мании не проводились. Это относительно безопасный препарат, главный его побочный эффект — сонливость. Габапентин не вступает в лекарственные взаимодействия и не образует активных метаболитов.

Другие препараты. В лечении постинсультной мании могут применяться также бензодиазепины и нейролептики. Эти препараты подробно обсуждаются в разделах, посвященных постинсультной тревоге и постинсультным психозам.

ДЕМЕНЦИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

Клиническая характеристика и эпидемиология

СПИД-деменция характеризуется когнитивными, двигательными и поведенческими расстройствами. Расстройство когнитивных функций представлено синдромом подкорковой деменции с нарушением кратковременной и долговременной памяти, замедлением процессов мышления, ослаблением концентрации внимания (Navia et al., 1986). Двигательные симптомы включают изменения ходьбы, нарушение постуральной устойчивости, слабость конечностей, апраксию, изменения почерка. Из поведенческих нарушений чаще всего встречаются эмоциональная лабильность, тенденция к изоляции, апатия. У детей СПИД может вызывать недоразвитие головного мозга, парциальные задержки развития, неврологические симптомы, когнитивные нарушения (Mintz, 1996). В данном разделе обсуждается в основном СПИД-деменция у взрослых.

Ввиду отсутствия биологических маркеров заболевания диагноз СПИД-деменции ставится методом исключения. В цереброспинальной жидкости выявляются признаки активации иммунной системы, плеоцитоз, увеличение уровня белка, вирус ВИЧ-1 (Hollander et al., 1994). Вспомогательное значение при диагностике СПИД-деменции имеют данные нейровизуализации (Goodkin et al., 1997). Согласно данным европейских эпидемиологических исследований, факторами риска СПИД-деменции являются зрелый возраст, злоупотребление психоактивными веществами, вводимыми внутривенно, гомосексуализм или бисексуализм у мужчин, снижение уровня CD4-лимфоцитов. СПИД-деменция на том или ином этапе развивается у 15–20% больных СПИДом, причем ежегодно новые случаи регистрируются у 7% лиц с диагностированным СПИДом (Chiesi et al., 1996). По некоторым данным, выживаемость у больных со СПИД-деменцией ниже, чем у больных СПИДом без деменции (Teira et al., 1996). Скорость прогрессирования и клинические проявления СПИД-деменции переменны. У больных со СПИД-деменцией часто развиваются коморбидные психические расстройства, причем эти больные имеют повышенную чувствительность к побочным эффектам препаратов, обычно назначаемых при этих состояниях.

Патогенез

Предполагают, что СПИД-деменция развивается в результате воздействия особых нейровирулентных штаммов ВИЧ, токсического влияния белка gp120, хинолоновой кислоты, стимуляции продукции оксида азота и NMDA-рецепторов, окислительного стресса, апоптоза, иммунных реакций с образованием цитокинов и метаболитов арахидоновой кислоты, а также повреждения и изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера (Power, Johnson, 1995; Shi et al., 1996; Cunningham et al., 1997; Dewhurst, Whetter, 1997; Lipton, 1997; Yoshioka, Itoyama, 1997). Одна из наиболее популярных моделей повреждения нейронов основывается на гипотезе, что побочные продукты воспалительных реакций с периферии проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают избыточное стимулирующее влияние на NMDA-рецепторы. Это приводит к повышению внутриклеточного уровня кальция, что вызывает высвобождение глутамата и гиперстимуляцию NMDA-рецепторов соседних нейронов (Lipton, Gendleman, 1995). В соответствие с этой гипотезой при этом заболевании могут быть эффективны антагонисты NMDA-рецепторов и блокаторы кальциевых каналов.

Нейровизуализация

Методы структурной и функциональной нейровизуализации могут быть полезными в диагностике, определении прогноза и выборе лечения при СПИД-деменции. Обнаружено соответствие между тяжестью СПИДа и атрофией базальных ганглиев, поражением белого вещества и диффузной атрофией при КТ и МРТ. Тем не менее связи между нейровизуализационными и патоморфологическими изменениями не прослеживается. ПЭТ, SPECT, *магнитно-резонансная спектроскопия (МРС)* более чувствительны к изменениям в базальных ганглиях и выявляют снижение мозгового кровотока и метаболические изменения у инфицированных больных, не имеющих клинических проявлений инфекции (Kim et al., 1996). МРС в будущем может играть важную роль в прогнозировании реакции на определенные лекарственные средства (Salvan et al., 1997).

Диагностика

Как и в случае других форм деменции, при подозрении на СПИД-деменцию важно исключить заболевания, которые могут ухудшать состояние, например, нарушение функции щитовидной железы, электролитные расстройства, изменения крови, другие инфекции. Нужно проанализировать лекарственные средства, принимаемые больным, поскольку некоторые препараты, назначаемые для лечения СПИДа, оказывают неблагоприятное влияние на когнитивные функции. При СПИДе часто нет возможности удалить «необязательные» препараты, поскольку больной ради продления жизни должен принимать постоянные дозы противовирусных препаратов и ингибиторов протеаз (Rabkin et al., 1997). У больных СПИДом часто выявляется низкий уровень витамина В₁₂. Распознавание этого осложнения имеет важное значение, так как введение витамина способно уменьшить выраженность когнитивного дефекта (Herzlich et al., 1993).

Фармакотерапия

По данным литературы, противовирусный препарат зидовудин эффективен при СПИД-деменции. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом 16-недельном исследовании у больных со СПИД-деменцией показано преимущество зидовудина в дозе 2000 мг/сут перед плацебо, причем эффект препарата сохранялся и при дальнейшем приеме препарата в течение 16 недель (Siddis et al., 1993). Зидовудин в настоящее время считается препаратом выбора у больных СПИДом (как с деменцией, так и без нее), поскольку в высоких дозах может отсрочить развитие СПИД-деменции на 6–12 месяцев. Однако применение высоких доз зидовудина у некоторых больных невозможно из-за появления плохо переносимых побочных эффектов (Melton et al., 1997).

При СПИД-деменции показана эффективность комбинации зидовудина и диданозина, как при последовательном, так и при одновременном приеме. В рандомизированном, но открытом исследовании отмечено улучшение памяти и внимания при обеих схемах приема препаратов в течение 12 недель. Улучшение было более выраженным у больных с исходными когнитивными нарушениями (Brouwers et al., 1997). Помимо зидовудина и диданозина, в настоящее время существуют и другие ингибиторы обратной транскриптазы: ламивудин, ставудин, залцитабин. В последние годы показана способность комбинации зидовудина с ингибиторами протеаз (прежде всего невирапином) снижать риск развития СПИД-деменции и улучшать когнитивные функции.

Экспериментальные методы лечения

Атевердин. Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, испытывался в открытом исследовании у 10 больных, которые были резистентны к диданозину и зидовудину или плохо переносили их. Препарат был назначен в дозе 1800 мг/сут в 2 приема, курс лечения составил 12 недель. Из пяти больных, завершивших исследование, у четырех отмечено улучшение по результатам нейропсихологического исследования или SPECT. Переносимость препарата была хорошей (Brew et al., 1996). Проводятся дополнительные испытания препарата.

Пентоксифиллин. Уменьшает активность фактора некроза опухолей альфа (TNF- α) и может быть полезен при СПИДе или СПИД-деменции, однако контролируемых испытаний препарата не проводилось (Dezube et al., 1993).

Антагонисты NMDA-рецепторов. Мемантин — препарат, сходный по структуре с амантадином, и, как и он, являющийся антагонистом NMDA-рецепторов. Показано, что мемантин оказывает цитопротекторный эффект на культуре корковых нейронов, инфицированных белком оболочки ВИЧ-1 gp120. Необходимы испытания препарата на лабораторных животных и человеке (Muller et al., 1992). Нитроглицерин способен также защищать нейроны от гиперстимуляции NMDA-рецепторов, однако контролируемых испытаний препарата в отношении этого эффекта не проводилось (Lipton, 1994).

Пептид Т. Пептид Т — октапептид, проходящий испытания при СПИД-деменции. У одного из пациентов, принимавших пептид Т в течение 12 недель, отмечены положительные изменения при ПЭТ с флуорозедоксиглюкозой, что указывает также на важную роль, которую может сыграть функциональная нейровизуализация в оценке действия лекарственных средств при

СПИД-деменции (Villemagne et al., 1996). Клинические испытания пептида Т продолжаются (Bridge et al., 1991).

Нимодипин. Блокатор кальциевых каналов, проникающий через гематоэнцефалический барьер. Предполагают, что нимодипин может ослаблять повреждение нейронов, уменьшая реакцию на стимуляцию NMDA-рецепторов глутаматом, однако клинические испытания препарата при СПИД-деменции не проводились.

Селегилин. Ингибитор МАО типа В, который, по данным некоторых исследований, благодаря антиоксидантной активности может оказывать нейропротекторное действие при СПИД-деменции.

ОРС 14117. Липофильный антиоксидант, который связывает супероксидные анионные радикалы. В двойном слепом контролируемом рандомизированном исследовании отмечено, что в дозе 240 мг/сут препарат переносится больными СПИД-деменцией столь же хорошо, как плацебо (The Daba Consortium of HIV Dementia and Related Cognitive Disorders, 1997).

Лечение поведенческих расстройств

У больных СПИД-деменцией часто выявляются аффективные нарушения (депрессия, мания или их сочетание), а также тревога, апатия, анергия, деморализация, психозы, инсомния и другие расстройства сна и бодрствования, блуждания. Подход к лечению этих расстройств заключается в применении медикаментозных и немедикаментозных мер после тщательного обследования и исключения сопутствующих состояний, способных послужить их причиной. Принципы лечения некогнитивных проявлений СПИД-деменции — те же, что и при БА.

Деменция с тельцами Леви

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) — одна из самых частых форм деменции. Заболевание характеризуется прогрессирующим нарушением памяти, речи, праксиса, мышления. Отличительными клиническими особенностями ДТЛ являются флуктуации психического статуса, преходящие состояния спутанности, галлюцинации (чаще всего зрительные), повышенная чувствительность к нейролептикам. ДТЛ чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Прогрессирование заболевания может быть более быстрым, чем при БА.

Патоморфологически ДТЛ характеризуется наличием изменений, свойственных болезни Паркинсона (БП) в сочетании с изменениями альцгеймеровского типа или без них. При ДТЛ выявляются тельца Леви в корковых нейронах в сочетании с сенильными бляшками либо без изменений альцгеймеровского типа (Cummins, 1995). Термин «деменция с тельцами Леви» был предложен в 1995 году Международным рабочим совещанием по данной проблеме. Ранее заболевание обозначали как болезнь диффузных телец Леви, сенильная деменция с тельцами Леви, вариант болезни Альцгеймера с тельцами Леви (McKeith et al., 1996).

Корковые тельца Леви — основной патоморфологический признак ДТЛ — выявляются у 15–25% больных с деменцией (McKeith et al., 1996). Патоморфологические исследования показывают, что у больных с ДТЛ клинически нередко ошибочно диагностируют БА (Galasko et al., 1994).

Признаки, отличающие ДТЛ от БА и БП

АРОЕ-ε4 является фактором риска ДТЛ (Katzman et al., 1995). Однако по показателю распространенности генотипа АРОЕ-ε4 ДТЛ занимает промежуточное положение между БА и БП. Это может свидетельствовать о том, что ДТЛ представляет собой комбинацию БА и БП (Hardy et al., 1994).

У больных с ДТЛ (без сопутствующих альцгеймеровских патоморфологических изменений) возраст развития деменции ниже, а заболевание чаще, чем при комбинации с альцгеймеровскими изменениями, начинается с паркинсонизма, к которому в последующем присоединяется деменция (Cersy et al., 1997). Больные с ДТЛ хуже выполняют тесты на праксис, но успешнее справляются с тестами на воспроизведение запомненного материала (Walker et al., 1997), а также имеют более выраженные колебания уровня бодрствования, чем больные с БА (Graham et al., 1997). Зрительные галлюцинации чаще наблюдаются при ДТЛ, чем при БА, хотя чувствительность этого признака в дифференциальной диагностике ДТЛ и БА довольно низка (Ala et al., 1997). При ДТЛ выявляется более низкий уровень гомованильной кислоты в цереброспинальной жидкости, чем при БА, что, вероятно, отражает изменения в метаболизме дофамина при ДТЛ (Weiner et al., 1996). При ДТЛ, как и при БП, отмечается существенное уменьшение численности нейронов черной субстанции, продуцирующих дофамин.

Тяжесть деменции при БА и ДТЛ коррелирует с количеством телец Леви, снижением активности холинацетилтрансферазы, численностью нейрофибриллярных клубочков и невритических бляшек. Но в противоположность БА, при ДТЛ не выявляется связи между тяжестью деменции и числом нейрофибриллярных клубочков в неокортексе, а также с уровнем антисинаптофизиновой активности, отражающим синаптическую плотность (Samuel et al., 1997). При ДТЛ реже встречается тремор покоя, менее выражена асимметрия паркинсонических симптомов, но отмечается более тяжелая ригидность, чем при БП (Gnanalingham et al., 1997).

Лечение паркинсонизма

Антипаркинсонические средства у больных с ДТЛ часто вызывают психотические нарушения. Если паркинсонизм нарушает жизнедеятельность больного, то для его коррекции могут применяться препараты леводопы, но в среднем они менее эффективны, чем при БП. В целом, опубликованные к настоящему времени данные об эффективности противопаркинсонических средств при ДТЛ, недостаточны. Для уменьшения ригидности предложено также применять баклофен (Moutoussis, Orrell, 1996).

Лечение психотических нарушений

Фармакотерапия галлюцинаций и бредовых нарушений у больных с ДТЛ затруднена их повышенной чувствительностью к нейролептикам. При ДТЛ лечение типичным нейролептиком начинают с более низкой дозы, а в последующем ее наращивают бо-

лее медленно, чем при других заболеваниях. Для лечения психотических нарушений может применяться клозапин (Chacko et al., 1993), но при приеме этого препарата необходим регулярный контроль клинического анализа крови. Рисперидон оказался полезным в одном открытом исследовании (Allen et al., 1995), но малоэффективным в другом (McKeith et al., 1995). В одном из исследований оланзапин уменьшал выраженность психотических нарушений у больных с ДТЛ, но часто вызывал спутанность сознания и сонливость, а также усиление симптомов паркинсонизма (Walker et al., 1997). Данные о применении других атипичных нейролептиков, в частности кветиапина, а также ремоксиприда, зотепина, миансерина и ондансетрона у больных с ДТЛ в литературе пока отсутствуют.

Лечение депрессии

Примерно у половины больных с ДТЛ развивается депрессия (Klatka et al., 1996). При ДТЛ она встречается примерно в пять раз чаще, чем при БА, но с той же частотой, что и при БП. Депрессия существенно отягощает состояние больного, увеличивает смертность, обращаемость в службы здравоохранения, но, в отличие от многих других проявлений ДТЛ, поддается лечению (NIN Consensus Development Conference Statement, 1993; Samuels et al., 1996b). Лечение депрессии у больных с деменцией позволяет также улучшить когнитивные функции и уменьшить апатию (American Psychiatric Association, 1997).

Фармакотерапия

Выбор антидепрессанта основывается главным образом на профиле побочных действий, так как отсутствуют данные о преимуществе в эффективности того или иного препарата у больных ДТЛ с депрессией. При выборе антидепрессанта важно учитывать его способность вызывать холинолитический эффект, вступать во взаимодействие с другими лекарственными средствами, вызывать сонливость и вегетативные расстройства.

Электросудорожная терапия

Клинических испытаний эффективности электросудорожной терапии (ЭСТ) при лечении депрессии у больных с ДТЛ не проводилось. Тем не менее показано, что ЭСТ может уменьшать проявления депрессии и выраженность двигательного дефекта у больных с болезнью Паркинсона (Douyon et al., 1989). ЭСТ упоминается в качестве одного из методов лечения депрессии у больных с деменцией и в Практических рекомендациях по лечению деменции, разработанных Американской психиатрической ассоциацией (АРА, 1997). Таким образом, ЭСТ может применяться для лечения депрессии и у больных с ДТЛ. Размещение электродов, параметры стимуляции, частота процедур должны выбираться таким образом, чтобы свести к минимуму возможное неблагоприятное влияние на когнитивные функции.

Холинергические средства при ДТЛ

Уровень холинацетилтрансферазы в неокортексе у больных с ДТЛ ниже, чем у больных с БА. Неудивительно, что ингибиторы холинэстеразы при ДТЛ в среднем оказываются более эффективными, чем при БА. В последние годы проведен ряд двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаний ингибиторов холинэстеразы (ри-вастигмина, донепезила), доказавших их способность улучшать внимание и другие когнитивные функции, а также уменьшать выраженность поведенческих и психотических нарушений, особенно у больных с легкой или умеренно выраженной деменцией.

Перспективные направления поиска лекарственных средств при ДТЛ

Поскольку когнитивный дефект при ДТЛ, по-видимому, связан не только с тельцами Леви, терапевтическое вмешательство должно быть направлено и на другие патологические процессы, в частности приводящие к образованию амилоидных бляшек или нейрофибриллярных клубочков. В связи с появлением единых критериев ДТЛ, появляется возможность провести клинические испытания тех средств, которые разрабатывались для лечения БА и БП и потенциально способны повлиять на прогрессирование ДТЛ. Перспективна разработка средств, направленных на коррекцию нейрохимического дисбаланса, антиоксидантов, нейропротекторных препаратов, средств, тормозящих выработку амилоида, фосфорилирование тау-протеина, образование нейрофибриллярных клубочков, синтез продуктов гена APOE-ε4, противовоспалительных средств, агонистов глутаматных рецепторов.

ДЕЛИРИЙ

Определение и клиническая характеристика

В DSM-IV делирий определяется как «расстройство сознания и изменение когнитивных процессов, развивающиеся на протяжении короткого промежутка времени» (American Psychiatric Association, DSM-IV). Делирий характеризуется легкой отвлекаемостью больных, нарушением концентрации внимания, расстройством памяти, дезориентацией, нарушением речи. Эти когнитивные расстройства бывает трудно оценить из-за неспособности больных сконцентрировать внимания и быстрых колебаний симптомов. Сопутствующие симптомы включают аффективные расстройства, психомоторное возбуждение или заторможенность, расстройства восприятия, такие как иллюзии и галлюцинации. Аффективные расстройства во время делирия крайне изменчивы и могут быть представлены тревогой, страхом, апатией, гневом, эйфорией, дисфорией, раздражительностью, которые часто сменяют друг друга в течение короткого времени. Нарушения восприятия особенно часто представлены зрительными галлюцинациями и иллюзиями, реже они имеют слуховой, тактильный или обонятельный характер. Иллюзии и галлюцинации часто тревожат больных и обычно описываются ими как отрывочные, смутные, сноподобные или кошмарные образы. Спутанность сознания может сопровождаться такими поведенческими проявлениями, как выдергивание систем для внутривенных введений и катетеров.

Делирий классифицируют в зависимости от уровня бодрствования и психомоторной активности. Гиперактивный тип характеризуется выраженной психомоторной активностью, беспокойством, настороженностью, быстрой возбудимостью, громкой и настойчивой речью. Для гипоактивного типа характерны психомоторная замедленность, спокойствие, отрешенность, ослабление реактивности и речевой продукции. У «буйного» больного, привлекающего внимание окружающих, делирий диагностировать легче, чем у «тихого» больного, который не беспокоит других больных или медицинский персонал. Поскольку делирий несет с собой повышенный риск серьезных осложнений и летального исхода, трудно переоценить важность своевременного распознавания и адекватного именно «тихого» делирия. С другой стороны, у буйных больных лечение может ограничиваться подавлением возбуждения с помощью фармакологических средств или механической фиксацией больного, при этом не проводится соответствующее обследование, которое способно установить причину делирия.

Этиологию делирия нельзя с точностью определить по уровню активности. Уровень активности больного в течение одного эпизода может меняться или не подпадать ни под одну из указанных категорий. Тем не менее гиперактивность чаще наблюдается при интоксикации антихолинергическими средствами, алкогольном абстинентном синдроме, тиреотоксикозе, в то время как гипоактивность более характерна для печеночной энцефалопатии. Указанные типы выделяют на основе феноменологии, им не соответствуют какие-либо специфические изменения ЭЭГ, мозгового кровотока или уровня сознания. Делирий, кроме того, подразделяют на острый и хронический, корковый и подкорковый, передний и задний корковый, правый и левый корковый, психотический и непсихотический. В DSM-IV делирий классифицируют по этиологии (табл. 9.10, 9.11, 9.12, 9.13).

Таблица 9.10. Критерии диагностики делирия

-
- А. Расстройство сознания (например, неполное осознание окружающей обстановки) с ограничением способности фокусировать, поддерживать и переключать внимание
 - Б. Нарушение когнитивных функций (снижение памяти, дезориентация, расстройство речи) или расстройство восприятия, которые нельзя лучше объяснить наличием предшествующей, установленной или развивающейся деменции
 - В. Нарушения развиваются за короткий период времени (обычно часы или дни) и склонны к колебаниям в течение дня
 - Г. Данные анамнеза, физикального осмотра или дополнительных методов исследования подтверждают, что нарушения являются прямым физиологическим следствием общего заболевания
-

Источник: American Psychiatric Association, 1994 (DSM-IV).

Значимость проблемы

Делирий представляет собой актуальную проблему здравоохранения, так как этот весьма распространенный синдром может быть причиной серьезных осложнений и летального исхода. Больные с делирием дольше находятся в стационаре и чаще переводятся в учреждения для психохроников. Поведенческие нарушения могут помешать проведению лечения. В этом состоянии больные нередко отказываются от консультации психиатра.

Эпидемиология

Среди госпитализированных больных заболеваемость делирием составляет 4–10% больных в год, а распространенность — от 11 до 16% (Levkoff et al., 1991). По

Таблица 9.11. Критерии диагностики интоксикационного делирия

-
- А. Расстройства сознания (например, неполное осознание окружающей обстановки) с ограничением способности фокусировать, поддерживать и переключать внимание
 - Б. Нарушение когнитивных функций (снижение памяти, дезориентация, расстройство речи) или расстройство восприятия, которые нельзя лучше объяснить наличием предшествующей, установленной или развивающейся деменции
 - В. Нарушения развиваются за короткий период времени (обычно часы или дни) и склонны к колебаниям в течение дня
 - Г. Данные анамнеза, физикального осмотра или дополнительных методов исследования подтверждают (1) или (2):
 - 1) симптомы, обозначенные в критериях А и Б, развиваются в период интоксикации
 - 2) нарушения этиологически связаны с употреблением лекарственных средств

Источник: American Psychiatric Association, 1994 (DSM-IV).

Таблица 9.12. Критерии диагностики абстинентного делирия

-
- А. Расстройства сознания (например, неполное осознание окружающей обстановки) с ограничением способности фокусировать, поддерживать и переключать внимание
 - Б. Нарушение когнитивных функций (снижение памяти, дезориентация, расстройство речи) или расстройство восприятия, которые нельзя лучше объяснить наличием предшествующей, установленной или развивающейся деменции
 - В. Нарушения развиваются за короткий период времени (обычно часы или дни) и склонны к колебаниям в течение дня
 - Г. Данные анамнеза, физикального осмотра или дополнительных методов исследования подтверждают, что симптомы, обозначенные в критериях А и Б, развились во время абстинентного синдрома или вскоре после него
-

данным одного из исследований, чаще всего послеоперационный делирий возникает у больных с переломом бедра (28–44%), реже — у больных, подвергшихся операции по протезированию тазобедренного сустава (26%) и реваскуляризации миокарда (6,8%) (Levkoff et al., 1991). Распространенность делирия в значительной степени зависит от особенностей самого больного и стационара. Например, делирий чаще наблюдается в больницах, где выполняются сложные хирургические вмешательства, или специализированных центрах, в которые направляют особенно тяжелых больных. В регионах с более высокой распространенностью ВИЧ-инфекции чаще встречается делирий, вызванный осложнениями ВИЧ-инфекции или ее лечением. Распространенность злоупотребления различными психоактивными веществами — еще одной нередкой причины делирия — весьма варьирует в разных сообществах, что, наряду со свойствами самих веществ и возрастом больных, существенно влияет на частоту делирия. Делирий отмечен у 38,5% больных старше 65 лет, доставленных в психиатрический стационар (Levkoff et al., 1991). В то же время делирий выявлен у 1,1% лиц старше 55 лет, зарегистрированных в Службе психического здоровья Восточного Балтимора (Folstein M. F. et al., 1991).

У больных, госпитализированных в психиатрический стационар из учреждений по уходу, делирий встречается чаще (64,9%), чем у больных, проживавших до госпитализации в обычных условиях (24,2%) (Levkoff et al., 1991). Это неудивительно, поскольку больные,

помещенные в учреждения по уходу, обычно старше и имеют более серьезные заболевания. Возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств могут частично объяснить высокую частоту делирия у пожилых лиц.

Факторы риска

Некоторые факторы увеличивают риск развития делирия. Среди них: предшествующие когнитивные нарушения или черепно-мозговая травма, пожилой или детский возраст, наличие сопутствующих заболеваний. В одном из исследований предпринята попытка количественно оценить риск делирия у госпитализированных больных. Оказалось, что вероятность делирия составляет 80% при наличии хотя бы одного из следующих факторов: *инфекции мочеполовой системы (МПС)* на любом этапе госпитализации, низкого содержания альбумина при поступлении, лейкоцитоза при поступлении, протеинурии при поступлении (Levkoff et al., 1991). Риск повышается при наличии в анамнезе алкогольной зависимости, онкологического заболевания, сахарного диабета, сенсорных нарушений, ВИЧ-инфекции. Возраст больного может помочь клиницисту в выявлении этиологии делирия. В очень юном или пожилом возрасте делирий чаще развивается в результате соматического или неврологического заболевания либо токсического действия лекарственных средств. В подростковом возрасте делирий чаще вызван злоупотреблением психоактивными веществами или черепно-мозговой травмой. В зрелом возрасте делирий вызывается сердечно-сосудистыми, дыхательными и онкологическими заболеваниями. У гериатрических пациентов делирий чаще развивается на фоне деменции.

Течение и исход

Если делирий развивается в стационаре, то примерно в половине случаев это происходит на третий день госпитализации (Bowman et al., 1992; Levcoff et al., 1994), причем к моменту выписки из стационара его проявления могут сохраняться. В среднем, у каждого шестого больного симптомы делирия держатся в течение 6 месяцев после выписки из стационара (Levcoff et al., 1992). При последующем двухлетнем наблюдении у таких больных оказался выше риск летального исхода и быстрее утрачивалась бытовая независимость (Francis, Karoor, 1992).

Таблица 9.13. Критерии диагностики делирия множественной этиологии

-
- А. Расстройства сознания (например, неполное осознание окружающей обстановки) с ограничением способности фокусировать, поддерживать и переключать внимание
 - Б. Нарушение когнитивных функций (снижение памяти, дезориентация, расстройство речи) или расстройство восприятия, которые нельзя лучше объяснить наличием предшествующей, установленной или развивающейся деменции
 - В. Нарушения развиваются за короткий период времени (обычно часы или дни) и склонны к колебаниям в течение дня
 - Г. Данные анамнеза, физикального осмотра или дополнительных методов исследования подтверждают, что делирий развивается под действием более чем одной причины (например, при комбинации нескольких общих заболеваний либо сочетании одного из заболеваний с действием токсического вещества или побочным эффектом лекарственного препарата)
-

Диагностика

Диагностика делирия основывается на данных осмотра больного в течение определенного периода времени, достаточного для выявления изменений уровня сознания и когнитивных расстройств. Для быстрой оценки когнитивных функций непосредственно у постели больного применяют Краткий тест на ориентацию, память и концентрацию внимания (Short Orientation-Memory-Concentration Test of Cognitive Impairment) (Katzman et al., 1983). Для оценки ориентации больного просят назвать его имя, место нахождения, дату, время суток. Для оценки кратковременной памяти больного просят запомнить имя и адрес, которые повторяют до тех пор, пока больной не сможет их назвать. Концентрация проверяется путем проверки обратного отсчета от 20 до 1, а затем перечисления в обратном порядке месяцев года. В завершение больного просят повторить запомненные им имя и адрес. Оценка основывается на количестве ошибок. Тест может быть полностью или частично повторен несколько раз в день или на протяжении нескольких дней для выявления флуктуаций в его выполнении. Краткое исследование психического статуса (The Mini-Mental State Examination — MMSE) также можно использовать для оценки ориентации, концентрации внимания, запоминания и воспроизведения, праксиса, способностей к называнию, повторению и выполнению команд (Folstein et al., 1975) (табл. 9.14 и 9.15). Для скрининг-диагностики делирия предложены различные методики, но они недостаточно надежны, валидны и просты в применении. Во многих из них основное внимание уделяется состоянию когнитивных функций, тогда как некогнитивные проявления делирия игнорируются (Smith et al., 1994).

Поскольку больные с делирием не могут предоставить врачу достоверную информацию, он должен попытаться получить необходимые сведения относительно преморбидного состояния и предшествующих симптомов от родственников и друзей больного, а также от медицинского персонала. Записи медицинского персонала могут содержать полезную информацию о продолжительности и качестве сна, наличии спутанности сознания и расстройствах восприятия.

Таблица 9.14. Краткий тест на память, ориентацию, концентрацию внимания

Пункты	Максимальное число ошибок		Баллы		Оценка	
1. Какой сейчас год?	1	—	×	4	=	—
2. Какой сейчас месяц?	1	—	×	3	=	—
(Запомните фразу) Повторите эту фразу за мной: «Чикаго, Торговая улица, 42, Джону Брауну»						
3. Сколько сейчас времени? (в пределах 1 часа)	1	—	×	3	=	—
4. Отсчитайте в обратном порядке от 20 до 1	2	—	×	2	=	—
5. Назовите месяцы в обратном порядке	2	—	×	2	=	—
6. Повторите фразу, которую вы запоминали	5	—	×	2	=	—

Источник: Katzman et al. (1983).

Таблица 9.15. Краткое исследование психического статуса

Пункты	Оценка (баллы)
Ориентация	
Какое сегодня число?	_____
Какой сейчас год?	_____
Какой сейчас месяц?	_____
Какой сейчас день недели?	_____
Какое сейчас время года?	_____
Как называется эта больница (клиника, место)?	_____
На каком этаже мы находимся?	_____
В каком мы городе?	_____
В какой мы стране?	_____
В какой мы области (крае, республике)?	_____
Немедленное воспроизведение	
Мяч	_____
Флаг	_____
Дуб	_____
Внимание и счет	
М	_____
Р	_____
О	_____
Т	_____
Ш	_____
Отсроченное воспроизведение	
Мяч	_____
Флаг	_____
Дуб	_____
Речь	
Покажите пациенту наручные часы и спросите, как это называется	_____
Прodelайте то же самое с ручкой	_____
Попросите больного повторить: «Никаких если и или но»	_____
Возьмите лист бумаги в правую руку	_____
Согните лист пополам	_____
Положите его на пол	_____
«Закройте глаза»	_____
Напишите законченное предложение	_____
Перерисуйте пересеченные пятиугольники	_____

Источник: Folshtein M. F., Folshtein S. E., McHugh P. R. . Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patiens for the clinician. J. Psychiatr. Res. 1975; 12:189–198.

У больных с делирием часто встречаются расстройства сна, прежде всего нарушение цикла сна и бодрствования. Больные нередко бывают испуганы при пробуждении и часто сообщают о ярких сновидения и ночных кошмарах. Сумеречный синдром (sundowing) — усиление поведенческих расстройств в ночное время — еще одно частое проявление делирия. Хотя у госпитализированных больных распространенность сумеречного синдрома не изучалась, отмечено, что он выявляется у каждого восьмого пациента, помещенного в учреждения по уходу (Evans, 1987).

Расстройства восприятия можно оценить, задавая больному открытые вопросы, например, о том, как его лечили ранее и не случились с ним ли какие-либо необыч-

ные события. Вслед за этим можно задать более направленные вопросы о наличии галлюцинаций, например: «Иногда при этом заболевании возникает особое состояние сознания, когда человек слышит голоса (или видит предметы), которые он обычно не слышит (или не видит). Не случилось ли подобное с Вами?». Больные с галлюцинациями или иллюзиями могут прятаться под одеяло или натягивать на себя простыню. Иногда они разговаривают сами с собой или поворачивают голову или глаза в сторону под влиянием каких-то внутренних стимулов.

Аффективные расстройства, в частности, депрессию можно оценить с помощью Шкалы депрессии Гамильтона (Hamilton et al., 1969) или Гериатрической шкалы депрессии (Yesavage et al., 1982). Шкала депрессии Гамильтона основана на балльной оценке врачом симптомов депрессии. Гериатрическая шкала депрессии предусматривает оценку симптомов самим больным. При этом она не оценивает симптомы, которые могут быть связаны не только с депрессией, но и с соматическим или неврологическим заболеванием, такие как сон или расстройство аппетита. Для оценки маниакальных симптомов может быть использована Шкала мании Юнга (Young mania rating scale — Young et al., 1978). Применение в процессе обследования больного стандартизированных шкал позволяет получить более достоверные и надежные данные, чем обычный клинический осмотр. Кроме того, эти шкалы дают более объективную количественную оценку имеющихся расстройств. Как дополнение к клиническому осмотру шкалы можно использовать в динамике для оценки эффективности лечения.

Патогенез

Хотя делирий был впервые описан в медицинской литературе не менее 2500 лет назад, патогенез этого синдрома остается неясным, хотя и существуют несколько теорий его происхождения.

Нейрохимические изменения

Поскольку холинергическая система участвует в процессах внимания, поддержания бодрствования, памяти, сна с быстрыми движениями глаз, снижение ее активности может быть фактором патогенеза делирия. Более того, показано, что антихолинергические средства ослабляют память и концентрацию внимания и способны вызвать делирий, причем при делирии их уровень в сыворотке повышен, а при его разрешении — снижается. Введение атропина лабораторным животным вызывает изменения поведения и ЭЭГ, что свидетельствует о важной роли холинергической системы в развитии делирия. Когнитивные нарушения, вызванные антихолинергическими средствами, могут быть купированы ингибиторами ацетилхолинэстеразы — физостигмином, донепизилом или ENA-713 (см. раздел «Деменция») (Milam, Bennett, 1987).

Дофаминергическая система также может играть роль в патогенезе делирия. Нейролептики блокируют активность дофаминергической системы и уменьшают симптомы делирия. Средства, усиливающие дофаминергическую активность, такие, как леводопа, бупроприон и амантадин, способны вызывать делирий как побочный эффект. Гипоксия, которая также может вызывать делирий, увеличивает внеклеточный уровень дофамина.

В цереброспинальной жидкости уровень соматостатиноподобной реактивности и бета-эндорфина у больных с делирием ниже, чем у здоровых лиц того же возраста. Это снижение

концентрации белка сохранялось в течение последующего года. Однако поскольку у этих больных выявлялась та или иная степень деменции, именно этот фактор может быть причиной снижения в цереброспинальной жидкости уровня бета-эндорфина и соматостатина.

Повреждение нейронов

Изменения окислительного метаболизма могут привести к повреждению нейронов. В одном из сообщений изменения на ЭЭГ, связанные с делирием, регрессировали у больных с гипоксией на фоне лечения кислородом, у больных с гипогликемией — после введения глюкозы, у больных с анемией — после переливания крови (Engel et al., 1945). В последующих исследованиях прямое исследование процессов окислительного метаболизма при делирии не проводилось. Гипоксия и гипоксемия уменьшают синтез и высвобождение ацетилхолина, что может объяснить связь изменения окислительного метаболизма с делирием.

Изменения глутаматергической передачи в головном мозге могут приводить к развитию апоптоза и повреждению нейронов. Так, чрезмерная активация NMDA-рецепторов вызывает гибель клеток, а фенциклидин способен вызывать делирий, блокируя эти рецепторы. Кетамин, также блокирующий NMDA-рецепторы, влияет на уровень сознания. В будущем для лечения делирия, возможно, будут применяться агонисты глутаматных NMDA-рецепторов.

Повреждение гематоэнцефалического барьера также может приводить к повреждению нейронов и делирию. Внутрижелудочковое введение экспериментальным животным интерлейкина -1 приводило к развитию клинических и ЭЭГ проявлений делирия. Делирий часто возникает у больных, которым проводят химиотерапию интерлейкином-2, лимфокин-активированными клетками-киллерами или альфа-интерфероном. Предположительно механизм развития делирия связан с повреждением эндотелия капилляров и гематоэнцефалического барьера.

Изучение механизмов развития делирия при печеночной энцефалопатии может помочь выяснить патогенез этого состояния (Riordan et al., 1997). Они включают накопление неметаболизированного аммиака, продукцию ложных нейромедиаторов, активацию ГАМК-рецепторов, изменения в церебральном метаболизме и активности $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{АТФ}$ азы. Определенную роль могут также играть отложение марганца в базальных ганглиях, дефицит цинка, изменение активности ферментов цикла мочевины. Наиболее эффективный подход к лечению печеночной энцефалопатии заключается в усилении метаболизма аммиака или уменьшении его продукции.

Причины делирия

Выяснение этиологии делирия основывается на клинической интерпретации данных, которые удалось получить (рис. 9.2). К основным категориям расстройств, которые необходимо исключить, относятся инфекции, метаболические и эндокринные расстройства, травмы, пищевые или экзогенные воздействия, новообразования, действие лекарственных средств или злоупотребление психоактивными веществами. В DSM-IV выделены следующие категории состояний, вызывающих делирий: общие заболевания, интоксикация или абстиненция, делирий множественной этиологии, возникающий под действием нескольких причин. Чаще всего развитие делирия зависит от сочетания многих провоцирующих факторов. Не все причины делирия имеют обратимый характер или становятся известными.

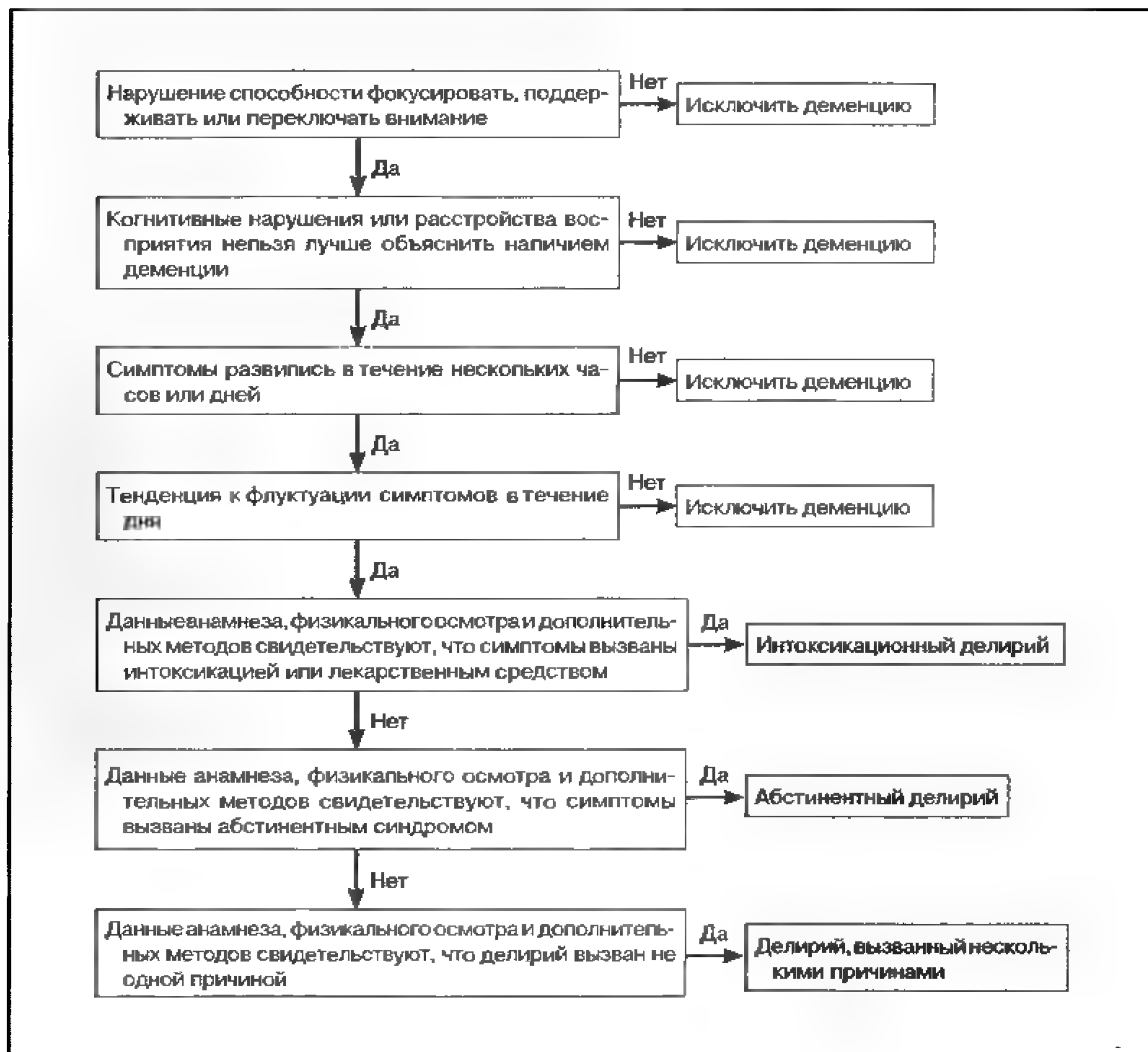


Рис. 9.2. Алгоритм диагностики делирия

Делирий, вызванный интоксикацией или отменой психоактивных веществ

Интоксикационный делирий диагностируют в том случае, когда он возникает вследствие введения лекарственного или иного химического вещества. Цель лечения в этом случае заключается в удалении из организма этого вещества. Вещество, вызвавшее делирий, может быть установлено по данным анамнеза, физикального осмотра или лабораторного исследования, например, токсикологического скринирования. Важное значение может иметь знакомство с наиболее распространенными синдромами интоксикации, поскольку это позволит проводить лабораторное исследование более направленно, в частности включить в программу скринирования исследование на дополнительные агенты. Консультацию можно получить в местном токсикологическом центре, располагающем базой данных о реакциях на наиболее частые лекарственные средства, хи-

мические соединения, растения. После идентификации предполагаемого агента, вызвавшего делирий, может быть начато адекватное лечение. Существуют разработанные методики лечения передозировки такими веществами, как ацетаминофен, аспирин, органические растворители, этиленгликоль, опиоиды, бензодиазепины, барбитураты, антихолинергические средства (Goldfrank et al., 1994). Врач должен быть также знаком с наиболее распространенными веществами, которые служат объектом злоупотребления и способны вызвать делирий. К ним относятся кокаин, фенциклидин, героин, алкоголь, закись азота, «спид», марихуана, «экстази». Делирий, вызванный опиоидами, может быть купирован налоксоном, антагонистом опиоидных рецепторов. Эффект препарата часто имеет временный характер и может спровоцировать абстинентный синдром. В период делирия или интоксикации больные, злоупотребляющие опиоидами, имеют повышенный риск заражения ВИЧ-инфекцией через общие иглы или половым путем.

Интоксикация бензодиазепинами также может спровоцировать делирий. Помимо поддерживающих мер, лечение в этом случае может включать введение антагониста бензодиазепиновых рецепторов флуменезила. При лечении передозировки бензодиазепинов, алкоголя или опиоидов важно избежать развития абстинентного синдрома, поскольку он сам может быть причиной делирия. Лечение должно включать контролируемую детоксикацию с тем, чтобы предотвратить усиление делирия или даже летальный исход, который может быть связан с развитием абстиненции.

При алкогольной и бензодиазепиновой абстиненции средство, вызвавшее делирий, заменяют на бензодиазепин и постепенно снижают дозу препарата. Дозу бензодиазепинов следует довести до уровня, предупреждающего гиперактивность вегетативной нервной системы. Кроме того, при алкогольной абстиненции больному следует назначить тиамин, фолиевую кислоту, а также поливитамины. Бензодиазепиновую детоксикацию часто проводят более медленно, чем алкогольную детоксикацию. Опиоидный абстинентный синдром проявляется гриппоподобными симптомами и может сопровождаться делирием. В случае прибегают к постепенной отмене опиоида или замещению его длительно действующим опиоидом, например, метадоном. Лечение зависимости от психоактивных веществ включает также немедикаментозные меры. Примером может служить программа «12 шагов», используемая Обществом анонимных алкоголиков и Обществом анонимных наркоманов.

Дополнительные методы исследования

Лабораторные данные помогают в определении этиологии делирия (табл. 9.16). После тщательного сбора анамнеза и физикального осмотра проводят исследование сыворотки, включающее общий анализ крови, определение уровня электролитов (в том числе кальция и магния), глюкозы, фолиевой кислоты, витамина В₁₂, тесты на функцию почек, печени, щитовидной железы, серологические реакции на сифилис и ВИЧ-инфекцию, СОЭ. В комплекс обследования целесообразно включить общий анализ мочи, тесты на содержание токсических веществ в моче, определение газов крови, а также рентгенографию грудной клетки и ЭКГ. Кроме того, в некоторых случаях могут быть необходимы ЭЭГ, люмбальная пункция, посевы жидких сред организма, нейровизуализация. Не существует стандартного набора тестов, которые бы постоянно применялись для установления этиологии делирия. Чем шире обследо-

Таблица 9.16. Дополнительные методы исследования при делирии

Клинический анализ крови с определением формулы и СОЭ
Электролиты
Функция почек
Функция печени
Глюкоза
Функция щитовидной железы
Серологические тесты на сифилис
Тест на ВИЧ
Са
Mg
Фолиевая кислота
B ₁₂
Общий анализ мочи
Токсикологическое исследование мочи
Газы артериальной крови
Рентгенография грудной клетки
ЭКГ
ЭЭГ
Люмбальная пункция
Нейровизуализация

вание, тем больше информации оно дает, но вместе с тем требует и более значительных затрат. Врач общей практики может привлечь консультанта для помощи в определении необходимого объема обследования и оптимального лечения.

Инструментальные методы диагностики

Электроэнцефалография. ЭЭГ может быть полезной в диагностике делирия. Около 50 лет назад, Romano и Engel нашли корреляцию между снижением уровня бодрствования, фоновой частотой и дезорганизацией ЭЭГ (Romano, Engel, 1944). Позднее они предложили термин «острая мозговая недостаточность» для определения состояния, которое мы в настоящее время называем делирием. ЭЭГ с количественным анализом может быть использована в дифференциальной диагностике делирия и деменции у пожилых больных с неясным диагнозом. Увеличение представленности тета-ак-

тивности в 89% случаев позволяет правильно диагностировать делирий и лишь в 6% дает ложно отрицательный результат, состоящий в ошибочной диагностике деменции (Jacobson et al., 1993).

Нейровизуализация. У больных, принимающих антидепрессанты, которые имеют более высокий риск развития делирия, с помощью МРТ выявляются структурные изменения в базальных ганглиях (Figeil et al., 1989). Умеренно выраженное или тяжелое повреждение белого вещества повышает вероятность развития делирия при проведении электросудорожной терапии (Figeil et al., 1990). У больных, перенесших делирий, КТ чаще выявляла очаговые изменения в ассоциативных зонах правого полушария, атрофию коры, расширение желудочков, чем в контрольной группе (Caspari et al., 1993; Doyle, Warden, 1996; Rupright et al., 1996).

Дифференциальный диагноз

DSM-IV выделяет варианты делирия в зависимости от его этиологии. Дифференциальный диагноз делирия совпадает с дифференциальным диагнозом психотических расстройств. Причиной делирия могут быть деменция, шизофрения, аффективные рас-

стройства с психотическими проявлениями, общие заболевания, интоксикации и абстинентные синдромы. Часто развитие делирия вызвано несколькими причинами.

Дифференциальная диагностика деменции и делирия

Нарушения памяти часто наблюдаются как при деменции, так и при делирии. Однако у больного с начальной стадией деменции обычно сохраняется ясное сознание без колебаний уровня бодрствования. Поскольку больные с деменцией предрасположены к развитию делирия, следует учитывать, что усугубление нарушений внимания и других когнитивных расстройств может быть связано не только с самим заболеванием, вызывающим деменцию. В этом случае состояние больного с деменцией следует проанализировать на предмет возможного развития делирия. Зачастую эти больные не в состоянии сообщить об остро развившемся дискомфорте, который может возникать в связи с обострением хронического соматического заболевания или присоединением инфекции. У больного с деменцией причиной поведенческих расстройств может быть делирий. При развитии делирия больного следует подвергнуть физикальному осмотру, необходимо провести исследование сыворотки крови и мочи, рентгенографию грудной клетки, ЭКГ, поскольку его причиной может быть тяжелое интеркуррентное заболевание. Кроме того, необходимо тщательно собрать лекарственный анамнез, так как лекарственные препараты, которые больной принимает для лечения сопутствующих заболеваний или поведенческих расстройств, связанных с деменцией, могут быть причиной делирия.

В некоторых случаях делирий выступает своеобразным предвестником деменции или привлекает внимание к развивающимся когнитивным нарушениям, которые ранее оставались незамеченными. Кратковременность периода, в течение которого развивается делирий, отличает его от деменции (табл. 9.17).

Шизофрения

Хорошо собранный анамнез часто помогает в дифференциальной диагностике делирия с шизофренией или шизофреноформными психозами. Например, нарушение способности концентрировать и переключать внимание отличает делирий от шизофрении. Кроме того, для шизофрении не характерны нарушения памяти и ориентации. Иногда деменция развивается у больного с шизофренией. В диагностике подобных ситуаций учитываются моменты, указанные ранее. В дифференциальной диагностике между делирием и шизофренией важно учитывать связь делирия с приемом определенных лекарственных средств, сопутствующими заболеваниями, интоксикациями или абстинентным синдромом. Бред при делирии обычно не имеет столь причудливого и систематизированного характера, как при шизофрении. Кроме того, шизофрения и делирий не исключают друг друга, так как у больного шизофренией может развиваться делирий.

Нейролептики, используемые для лечения шизофрении, могут вызывать делирий. К побочным эффектам нейролептиков, связанным с делирием, относятся злокачественный нейролептический синдром, представляющий собой неотложное состояние,

Таблица 9.17. Дифференциальный диагноз деменции и делирия

Признаки	Делирий	Деменция
Начало	Острое, часто ночью	Постепенное
Течение	Флуктуирующее с периодами просветления в дневное время и ухудшением ночью	Состояние стабильно в течение дня
Продолжительность	Часы или недели	Месяцы или годы
Сознание	Сужено	Ясное
Бдительность	Патологически снижена или повышена	Обычно нормальная
Внимание	Нарушение направленности и избирательности, отвлекаемость, флуктуации в течение дня	Относительно сохранно
Ориентация	Обычно нарушена во времени, тенденция не узнавать знакомые места или знакомых людей	Часто нарушена
Память	Нарушены кратковременная память и память на недавние события	Нарушена память на недавние и отдаленные события
Мышление	Дезорганизовано	Уплощено
Восприятие	Иллюзии и галлюцинации, обычно зрительные	Часто сохранно
Речь	Бессвязная, запинаящаяся, медленная или быстрая	Затруднение в подборе слов
Цикл сна и бодрствования	Всегда нарушен	Фрагментация сна
Физическое заболевание или интоксикация	Присутствуют по отдельности или в сочетании	Часто отсутствуют, особенно при болезни Альцгеймера

Источник: Lipowski ZI: Delirium: Acute Confusional State. New York, Oxford University Press, 1990, 192.

и акатизия, субъективное ощущение беспокойства, обычно сопровождающееся психомоторным возбуждением. Признаки злокачественного нейрорептического синдрома являются лихорадка, ригидность, гиперактивность вегетативной нервной системы, повышение уровня КФК, лейкоцитоз. Кроме того, многие нейрорептики обладают антихолинергической активностью, что может способствовать развитию делирия.

Аффективные расстройства с психотическими проявлениями

Аффективные расстройства, такие как депрессия или мания, сопровождающиеся психотическими проявлениями (аффективные психозы), могут быть ошибочно приняты за делирий, и наоборот. Эти состояния важно правильно дифференцировать, поскольку их прогноз и лечение весьма различны. Нераспознанная и нелеченная депрессия связана с повышенной заболеваемостью, нетрудоспособностью, увеличением расходов здравоохранения, повышенной смертностью (Samuels et al., 1996b; Lebowitz et al., 1997). Мания также связана с нетрудоспособностью и повышенной заболеваемостью (Rise, Miller, 1995). Изменение фона настроения при делирии не столь выражено, как при аффективных расстройствах, хотя у больных с делирием могут наблюдаться дисфория, экспансивное настроение или аффективная лабиль-

ность. У больных с аффективными расстройствами в анамнезе чаще отмечаются изменения настроения. Содержание психотических нарушений у больных с аффективными расстройствами часто имеет депрессивный или маниакальный характер, включая бред самообвинения, суицидальные и уничижительные идеи при депрессии или бред величия при мании. В то же время бред при делирии имеет более фрагментированный характер. Стойко сохраняющиеся изменения настроения более характерны для аффективных расстройств, чем для делирия. Выявление при нейропсихологическом исследовании нарушения внимания и других когнитивных функций также помогает в дифференциальной диагностике делирия и аффективного расстройства с психотическими проявлениями. Депрессия с психотическими нарушениями, как правило, хорошо лечится антидепрессантами и нейролептиками или электросудорожной терапией. У больных с биполярным расстройством маниакальная фаза с психотическими проявлениями поддается лечению нормотимическими средствами, нейролептиками или электросудорожной терапией. В то же время делирий, ошибочно диагностированный как аффективный психоз, будет ухудшаться на фоне применения указанных препаратов — в силу того, что они способны усиливать спутанность сознания, а причина делирия, остающаяся нераспознанной, не корректируется соответствующим образом.

Лечение

Лечение делирия проводится в двух основных направлениях (табл. 9.18). Приоритетом является выявление и, если это возможно, устранение причины, лежащей в основе психоза. Второе направление — это симптоматическая терапия поведенческих расстройств. К частым поведенческим нарушениям, реагирующим на медикаментозные и психотерапевтические методы лечения, относятся расстройства сна, психотические нарушения, аффективная лабильность, психомоторное возбуждение, спутанность сознания и тревога.

Расстройства сна. Делирий может сочетаться с качественными и количественными изменениями сна. У соматических больных, пребывающих в стационаре, сон может быть нарушен из-за диагностических процедур и других действий, осуществляемых в палате. Сон в этом случае можно нормализовать, если отказаться от ненужных диагностических процедур и снизить уровень стимуляции до оптимального для данного больного значения. Некоторые продукты питания, лекарственные препараты, а также истощение могут усиливать инсомнию или вызывать повышенную дневную сонливость. Необходимо проанализировать принимаемые больным лекарственные средства, снизив дозу или отменив ненужные препараты, — это общий принцип лечения делирия.

Таблица 9.18. Ведение больного с делирием

Выявление причины
Коррекция/устранение причины
Отмена необязательных лекарственных средств
Максимальная/оптимальная коррекция основного заболевания
Создание безопасной среды для больного
Обеспечение адекватного уровня стимуляции
Восстановление ориентации больного
Разъяснение больным и лицам, осуществляющим уход за ними, природы заболевания, его прогноза и методов лечения

Поскольку у больного с делирием день и ночь могут поменяться местами, при недостаточном сне нужно ограничить воздействие стимулирующих факторов и исключить препараты с психостимулирующим действием. Если больной уже принимает препараты с седативным действием, их следует назначить на ночь — с тем, чтобы улучшить качество сна. Кроме того, для восстановления цикла сна и бодрствования могут быть применены малые дозы тразадона, золпидема или малые дозы бензодиазепинов. Если психоз прерывает сон, то можно воспользоваться нейролептиками. Любой препарат с седативным действием при лечении делирия следует использовать с осторожностью. У больных с повышенной сонливостью повышен риск падений и аспирации, они зачастую не способны справляться с повседневной активностью. Иногда повышенную сонливость путают с апатией, стремлением к изоляции, подавленностью и депрессией. Если эти симптомы не связаны с действием седативных средств, то могут быть полезными психостимуляторы, например, метилфенидат или декстраамфетамин. При использовании психостимуляторов необходим тщательный контроль за состоянием жизненно важных функций для своевременного выявления гиперактивности вегетативной нервной системы. При применении этих препаратов существует риск развития психоза и усиления делирия.

Психотические нарушения. Галлюцинации или бред, сопровождающие делирий, могут требовать назначения нейролептиков. Высокопотенциальные препараты, например, галоперидол, предпочтительнее, чем хлорпромазин или тиоридазин, поскольку обладают более слабым антихолинергетическим действием. Относительно недавно стали применяться атипичные нейролептики: клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин и др. Хотя при приеме клозапина возможно развитие эпилептических припадков, сонливости и агранулоцитоза, он может быть препаратом выбора при лечении психоза у больных с тяжелым паркинсонизмом. Рисперидон реже вызывает экстрапирамидные побочные эффекты, чем типичные нейролептики. Однако эффективность этого препарата при делирии исследована пока недостаточно, кроме того, он выпускается только в форме таблеток для приема внутрь. Клинический опыт показывает, что через несколько недель или месяцев от начала лечения рисперидоном может развиваться паркинсонизм. Поскольку оланзапин реже вызывает паркинсонизм, его также можно использовать для лечения делириозного психоза. К побочным эффектам оланзапина относятся сонливость и артериальная гипотензия. Эффективность другого атипичного нейролептика кветиапина при делирии изучена недостаточно. Его побочные эффекты включают сонливость, головокружение и ортостатическую гипотензию. После прекращения делирия нейролептики следует отменить, чтобы уменьшить вероятность развития побочных эффектов.

Аффективная лабильность. Хотя аффективная лабильность — частое проявление делирия, она обычно не требует фармакологической коррекции, например, назначения нормотимических средств или антидепрессантов, если у больного нет депрессии или мании. Для уменьшения аффективной лабильности следует заботиться о безопасности больного, разъяснить его природу заболевания и имеющиеся лечебные возможности, объяснить, где он находится, уверить, что он не «сумасшедший». Объяснение характера заболевания, связи поведенческих расстройств с делирием бывает полезным не только для больного, но и для его родственников или лиц, ухаживающих за ним.

Психомоторное возбуждение. В тех случаях, когда делирий протекает с выраженным возбуждением, больные обычно привлекают большее внимание персонала и получают более интенсивную терапию, чем больные с «тихим» делирием, которые натягивают на себя простыни, не кричат и не мечутся. Хотя физическая фиксация может использоваться для защиты больного от повреждений, к ней следует прибегать в последнюю очередь — при неэффективности иных, менее рестриктивных мер. Фиксация часто лишь усиливает возбуждение и при неправильном использовании способна привести к повреждению и даже к летальному исходу (Miles, 1996). Физическое возбуждение может помешать проведению диагностических мероприятий, необходимых для установления причины делирия. Для успокоения больного в этом случае можно привлекать его близких, которые способны оказать на него благоприятное действие, поддержать, убедить в необходимости процедуры. В связи с этим родственникам или друзьям, ухаживающим за ним лицам целесообразно объяснить, каковы причины делирия, как он протекает, каково предназначения того или иного исследования, как проводится лечение.

Для уменьшения лечения психомоторного возбуждения могут использоваться малые дозы высокопотенциальных нейролептиков. Галоперидол можно назначить внутрь, внутримышечно или внутривенно. Внутривенное введение галоперидола следует проводить с осторожностью, так как оно способно спровоцировать нарушение сердечного ритма, включая пируэтную желудочковую тахикардию. Длительность интервала QTc оказалась важным прогностическим признаком, способным предсказать вероятность развития аритмии при внутривенном введении бутирофенонов. Для купирования психомоторного возбуждения часто прибегают к комбинации нейролептика и бензодиазепина, поскольку их седативный эффект может суммироваться. Если с больным постоянно находится кто-либо из близких, то потребность в физической фиксации или медикаментозной терапии зачастую существенно снижается.

Спутанность сознания. Флуктуации внимания и частая дезориентация — основные признаки делирия. Для уменьшения спутанности сознания могут применяться поведенческие меры, в частности предоставление ориентирующих опорных сигналов. Например, уменьшению спутанности могут способствовать большие часы, с помощью которых больной может легко определить время, календарь, знакомые предметы, постоянное освещение, местонахождение кого-нибудь из близких. Специфической фармакотерапии спутанности не разработано. Общие принципы лечения заключаются в выяснении причины делирия, заботе о безопасности больного, снижении дозы или отмене препаратов, прием которых не является обязательным.

Тревога. Резко выраженная тревога, паника, симптомы посттравматического стрессового расстройства могут возникать на различных стадиях делирия. Больные, не понимающие, что происходит вокруг, часто дезориентированы, имеют психотические расстройства, в течение длительного времени лишены сна. После прекращения делирия кратковременная поддерживающая психотерапия может помочь в дезактуализации устрашающих и тревожных воспоминаний о делирии. Определенные трудности при этом могут быть связаны с мозаичностью воспоминаний о происшедшем во время делирия. Для уменьшения тревоги можно применить бензодиазепины, а в том случае, когда на фоне тревоги возникают психотические нарушения, — нейролептики.

ПЕРЕЧЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В табл. 9.19 представлены используемые в настоящее время лекарственные средства, которые обсуждались в данной главе. Применяемые дозы препаратов указаны в тексте.

Таблица 9.19. Перечень лекарственных средств

<p>Ингибиторы холинэстеразы Такрин (когнекс): 10; 20; 30; 40 мг Донепезил (арисепт): 5; 10 мг Ривастигмин (экселон): 1; 1,5; 3; 6 мг Галантамин (реминил): 4; 8; 12 мг</p> <p>Антиагреганты и антикоагулянты Аспирин 50, 100, 325 мг Тиклопидин (тиклид): 250 мг Клопидогрель (плавикс): 75 мг Пентоксифиллин (трентал): 400 мг Варфарин: 1; 2; 2,5; 4; 5; 7,5; 10 мг</p> <p>Антиконвульсанты Вальпроевая кислота (депакин): 250 мг (депакот): 125; 250; 500 мг Карбамазепин (тегретол, финлепсин): 100, 200, 400 мг Габапентин (нейронтин): 100; 300; 600 мг</p> <p>Нейролептики Галоперидол: 0,5; 1; 2; 5; 10; 20 мг Флуфеназин (модитен): 1; 2,5; 5; 10 мг Тиотиксан (наван): 1; 2; 5; 10; 20 мг Локсипин (локситан): 5; 10; 25; 50 мг Перфеназин (трилафон): 2; 4; 8; 16 мг Тиоридазин (меллерил, сонапакс): 10; 15; 25; 50; 100; 150; 200 мг Молиндон (мобан): 5; 10; 25; 50; 100 мг Хлорпромазин (торазин, аминазин) Клозапин (клозарил, азалеппин, лепонекс): 25; 100 мг Рисперидон (рисполепт): 1; 2; 3; 4 мг, раствор 1мг/мл, 100 мг/флакон Оланзапин (зипрекса): 2,5; 5; 10 мг Кветиапин (сероквель): 25; 100; 200 мг Сертиндол (сердолект): 2; 4 мг Зиразидон (геодон, зелдокс) 20; 40; 60; 80 мг)</p> <p>Снотворные Золпидем (амбиен, ивадал): 5; 10 мг</p> <p>Антагонисты опиоидных рецепторов Налоксон (талвин): 50 мг Налтрексон (РеВиа): 50 мг</p>	<p>Витамины Тиамин: 100 мг внутрь или внутримышечно Фолиевая кислота: 1 мг</p> <p>Антидепрессанты Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина Сертралин (золофт): 50; 100 мг Флувоксамин (лувокс, феварин): 50; 100 мг Флуоксетин (прозак): 10; 20 мг (прозак, жидкая форма): 20 мг/5мл Циталопрам (ципрамил): 20 мг</p> <p>Другие антидепрессанты Тразодон (дезирел, триттико): 50; 100; 150; 300 мг</p> <p>Анксиолитики Буспирон (буспар, спитомин): 5; 10 мг</p> <p>Бензодиазепины Лоразепам (ативан): 1,5; 1; 2 мг Оксазепам (серакс, тазепам): 10; 15; 30 мг Клоназепам (клонопин, антелепсин): 0,5; 1; 2 мг Алпразолам (ксанакс): 0,25; 0,5; 1 мг</p> <p>Антагонисты бензодиазепиновых рецепторов. Флумазенил (ромазикон): 0,1 мг/мл; 5 мл или 10 мл во флаконе</p> <p>Психостимуляторы Метилфенидат (риталин): 5; 10; 20 мг Декстроамфетамин (декстростат): 5; 10 мг (дексадрин): 5; 10; 15 мг</p> <p>Бета-адреноблокаторы Пиндолол (вискен): 5; 10 мг Пропранолол (индерал, анаприлин): 10; 20; 40; 60; 80 мг</p> <p>Нормотимические средства Литий (литонат): 150; 300 мг</p> <p>Гормональные средства Эстрогены (премарин): 0,3; 0,625; 0,9; 1,25; 2,5 мг Медроксипрогестерона ацетат (амен): 10 мг (цикрин): 2,5; 5; 10 мг</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ЛИТЕРАТУРА

- Aevarsson O., Skoog I. A population-based study on the incidence of dementia disorders between 85 and 88 years of age. *Am. Geriatr. Soc.* 44 (12): 1455–1460.
- Aisen P.S., Davis K.L. Inflammatory mechanisms in Alzheimer's Disease: Implications for therapy. *Am. J. Psychiatry.* 1994; 151: 1105–1113.
- Ala T.A., Yang K.H., Sung J.H., Frey W.H. 2nd. Hallucinations and signs of parkinsonism help distinguish patients with dementia and cortical Lewy bodies from patients with Alzheimer's disease at presentation: a clinicopathological study. *Neurosurg. Psychiatry.* 1997; 62 (1): 16–21.
- Allen R.L., Walker Z., D'Ath P.J., Katona C.L. Risperidone for psychotic and behavioural symptoms in Lewy body dementia [letter]. *Lancet.* 1995; 346 (8968): 185.
- Altsteil L. Cholinomimetic Therapy in Alzheimer's Disease: Experience with the Muscarinic Agonist Xanomeline. Second Annual Conference on the Therapeutics of Alzheimer's Disease. June 3–4, 1996; Garden City, New York.
- Altsteil L.D., Greenberg D.A., Marin D. et al. Apolipoprotein E genotype and cognition in the very old. *Lancet.* 1997; 349: 1451.
- Amar K., Wilcock G.K., Scott M. The diagnosis of vascular dementia in the light of the new criteria. *Age Ageing.* 1996; 25 (1): 51–55.
- American Psychiatric Association: Practice guideline for major depressive disorder in adults. *Am. J. Psychiatry.* 1993; 150 (4 suppl): 1–26.
- American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias in late life. *Am. J. Psychiatry.* 1997; 154 (5 Suppl): 1–39.
- American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. (DSM–IV). Washington, DC, APA, 1994.
- Anand R., Garabawi G., Enz A. Efficacy and safety results of the early phase studies with Exelon (TM) (ENA–713) in Alzheimer's disease: An overview. *J. Drug. Dev. Clin. Pract.* 1996; 8: 109–116.
- Andersen G., Vestergaard K., Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke.* 1994; 25: 1099–1104.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br. Med. J.* 1988; 296: 320–331.
- Armstrong D.M., Ikonomic M.D., Sheffield R., Wenthold R.J. Glutamate receptor subtype immunoreactivity in the entorhinal cortex of non-demented elderly and patients with Alzheimer's disease. *Brain Res.* 1994; 639: 207–216.
- Asthana S., Craft S., Baker L.D. et al. Transdermal estrogen improves memory in women with Alzheimer's disease [Abstract]. Society for Neuroscience Abstracts: Vol 22, part 1: Page 200. 26th Annual Meeting. Washington, DC, Nov 16–21, 1996.
- Azar A.J., Koudstaal P.J., Wintzen A.R. et al. Risk of stroke during long-term anticoagulant therapy in patients after myocardial infarction. *Ann. Neural.* 1996; 39: 973–975.
- Bachman D.L., Wolf P.A., Linn R. et al. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. *Neurology.* 42 (1): 115–119 (Jan 1992).
- Ban T.A., Morey L., Aguglia E. et al. Nimodipine in the treatment of old age dementias. *Prog. Neuro. Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 1990; 14: 525–551.
- Bergamasco B., Scarzella L., La Commare P. Idebenone, a new drug for the treatment of cognitive impairment in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Funct. Neural.* 1994; 9: 161–168.
- Besson J.A.O., Palin A.N., Ebmeier K.P. et al. Calcium antagonists and multiinfarct dementia: a trial involving sequential NMR and psychometric assessment. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 1988; 3: 99–105.
- Bierer L.M., Haroutunian V., Gabriel S. et al. Neurochemical correlates of dementia severity in Alzheimer's disease: relative importance of the cholinergic deficits. *J. Neurochem.* 1995; 64: 749–760.

- Black D.W., Winokur G., Bell S. et al. Complicated mania. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1988; 45: 232–236.
- Bodick N.C., Offen W.W., Levey A.I. et al. Effects of Xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. *Arch. Neural.* 1997; 465–473.
- Bolla-Wilson K., Robinson R.G., Starkstein S.E. et al. Lateralization of dementia of depression in stroke patients. *Am. J. Psychiatry*. 1989; 146: 627–634.
- Bousser M.G., Tournier-Lasserre E. Summary of the proceedings of the first international workshop on CADASIL, Paris, May 19–21, 1993. *Stroke*. 1994; 25: 704–705.
- Braak H., Braak E. Diagnostic criteria for neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 1997; 18 (4 Suppl): S 85–S 88.
- Bracco L., Gallato R., Grigoletto F. et al. Factors affecting course and survival in Alzheimer's disease. A 9-year longitudinal study. *Arch. Neural.* 1994; 51 (12): 1213–1219.
- Breitner J.C., Welsh K.A., Helms M.J. et al. Delayed onset of Alzheimer's disease with nonsteroidal anti-inflammatory and histamine H₂ blocking drugs. *Neurobiol. Aging*. 1995; 16 (4): 523–530.
- Brew B.J., Dunbar N., Druett J.A. et al. Pilot study of the efficacy of atevirdine in the treatment of AIDS dementia complex. *AIDS*. 1996; 10 (12): 1357–1360.
- Bridge T.P., Haseltine P.N., Parker E.S. et al. Results of extended peptide T administration in AIDS and ARC patients. *Psychopharmacol. Bull.* 1991; 27: 237–245.
- Brouwers P., Hendricks M., Lietzau J.A. et al. Effect of combination therapy with zidovudine and didanosine on neuropsychological functioning in patients with symptomatic HIV disease: a comparison of simultaneous and alternating regimens. *AIDS*. 1997; 11 (1): 59–66.
- Brumback R.A., Leech R.W. Alzheimer's disease, pathophysiology and the hope for therapy. *J. Okla State Med. Assoc.* 1994; 87: 103–111.
- Buxbaum J.D., Oishi M., Chen H.I. et al. Cholinergic agonists and interleukin 1 regulate processing and secretion of the Alzheimer beta/A4 amyloid protein precursor. *PNAS USA*. 1992; 89: 10075–10078.
- Camacho F., Smith C.P., Vargas H.M., Winslow J.T. α -2-Adrenoreceptor antagonists potentiate acetylcholinesterase inhibitor effects on passive avoidance learning in the rat. *Psychopharmacology*. 1996; 124: 347–354.
- Campbell I.L., Abraham C.R., Masliah E. et al. Neurologic disease induced in transgenic mice by cerebral overexpression of interleukin 6. *PNAS USA*. 1993; 90: 10061–10065.
- Canal N., Imbimbo B.P., Bassi S. et al. Relationship between pharmacodynamic activity and cognitive effects of eptastigmine in patients with Alzheimer's disease. *Clin. Pharmacol. Therapeut.* 1996; 60: 218–228.
- Cantillon M., Brunswick R., Molina D. et al. Buspirone vs haloperidol: a double blind trial for agitation in a nursing home population with Alzheimer's disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 1996; 4: 263–267.
- Caspari D., Trabert W., Heinz G. et al. The pattern of regional cerebral blood flow during alcohol withdrawal — a single photon emission tomography study with 99mTc-HMPAO. *Acta Psychiatr. Scand.* 1993; 87 (6): 414–417.
- Castillo C.S., Starkstein S.E., Federoff J.P. et al. Generalized anxiety disorder following stroke. *Nerv. Ment. Disord.* 1993; 181: 100–106.
- Chacko R.C., Hurley R.A., Jankovic J. Clozapine use in diffuse Lewy body disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1993; 5 (2): 206–208.
- Chiesi A., Vella S., Dally L.G. et al. Epidemiology of AIDS dementia complex in Europe. AIDS in Europe Study Group. *J. Acquir Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1996; 11 (1): 39–44.
- Chiu H.C., Victoroff J.I., Margolin D.M. et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*. 1992; 42: 473–480.
- Cioli D., Pica-Mattoccia L., Archer S. Antischistosomal drugs: past, present and future? *Pharmacol. Ther.* 1995; 68: 35–85.

- Citron M., Vigo-Pelfrey C., Teplow D.B. et al. Excessive production of amyloid beta protein by peripheral cells of symptomatic and presymptomatic patients carrying the Swedish familial Alzheimer disease mutation. *PNAS*. 1994; 91: 11993–11997.
- Citron M., Westaway D., Xia W. et al. Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue amyloid beta-protein in both transfected cells and transgenic mice. *Nat. Med.* 1997; 3: 67–72.
- Clark F., Azen S.P., Zemke R. et al. Occupational therapy for independent-living older adults: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 1997; 278 (16): 1321–1326.
- Cohen-Mansfield J., Marx M.S., Rosenthal A.S. A description of agitation in the nursing home. *Gerontology*. 1989; 3: M 77–M 84.
- Concar D. Here's a drug to remember. *New Scientist*: November 23, 1996: p. 14.
- Cooper A.J. Medroxyprogesterone acetate (MPA) treatment of sexual acting out in men suffering from dementia. *J. Clin. Psychiatry*. 1987; 48: 368–370.
- Corder E.H., Saunders A.M., Strittmatter W.J. et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993; 261: 921–923.
- Coull J.T., Middleton H.C., Robbins T.W., Sahakian B.J. Contrasting effects of clonidine and diazepam on tests of working memory and planning. *Psychopharmacol. Berl.* 1995; 120 (3): 311–321.
- Cromwell J., Bartosch W.J., Fiore M.C. et al. Cost-effectiveness of the clinical practice recommendations in the AHCPR guideline for smoking cessation. Agency for Health Care Policy and Research. *J.A.M.A.* 1997; 278 (21): 1759–1766.
- Cummings B.J., Cotman C.W. Image analysis of beta-amyloid in Alzheimer's disease and relation to dementia severity. *Lancet*. 1995; 346: 1524–1528.
- Cummings J.L. Lewy body diseases with dementia: pathophysiology and treatment. *Brain Cogn.* 1995; 28 (3): 266–280.
- Cummings J., Bieber F., Mas J. et al. Metrifonate in Alzheimer's disease — results of a dose finding study: Abstract at Fifth International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. July 26–29, 1996. Osaka, Japan.
- Cunningham A.L., Naif H., Saksena N. et al. HIV infection of macrophages and pathogenesis of AIDS dementia complex: interaction of the host cell and viral genotype. *J. Leukoc Biol.* 1997; 62 (1): 117–125.
- The Dana Consortium on the Therapy of HIV Dementia and Related Cognitive Disorders: Safety and tolerability of the antioxidant OPC-14117 in HIV-associated cognitive impairment. *Neurology*. 1997; 49 (1): 42–146.
- Davis K.L., Mohs R.C. Enhancement of memory processing in Alzheimer's disease with multiple-dose intravenous physostigmine. *Am. J. Psychiatry*. 1982; 139: 1421–1424.
- Davis K.L., Mohs R.C., Tinkleberg J.R. et al. Physostigmine: Improvement in long term memory processes in humans. *Science*. 1978; 201: 272–274.
- Davis K.L., Thai L.J., Gamzu E.R. et al. A double-blind, placebo controlled multicenter study of Tacrine for Alzheimer's disease. *N. Eng. J. Med.* 1992; 327: 1253–1259.
- Devanand D.P. Neuroleptics for behavioral complications of dementia, in Nelson J.C. (ed). *Geriatric. Psychopharmacology*. New York, Marcel Dekker, 1998, 405–426.
- Devenand D.P., Jacobs D.M., Tang M.-X. et al. The course of psychopathology in mild to moderate Alzheimer's disease. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1997; 54: 257–263.
- Dewhurst S., Whetter L. Pathogenesis and treatment of HIV-1 infection: recent developments. *Front Biosci.* 1997; 2: D 147–D 159.
- Deyo R.A., Staube K.T., Disterhoft J.F. Nimodipine facilitates associative learning in aging rabbits. *Science*. 1989; 243: 809–811.
- Dezube B.J., Pardee A.B., Chapman B. et al. Pentoxifylline decreases tumor necrosis factor expression and serum triglycerides in people with AIDS: NIAID AIDS Clinical Trials Group. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1993; 6 (7): 787–794.
- Diagnosis and treatment of depression in late life: The NIH Consensus Development Conference Statement. *Psychopharmacol. Bull.* 1993; 29 (1): 87–100.

- Douyon R., Serby M., Klutchko B., Rotrosen J. ECT and Parkinson's disease revisited: a «naturalistic» study. *Am. J. Psychiatry*. 1989; 146 (11): 1451–1455.
- Doyle M., Warden D. Use of SPECT to evaluate postcardiotomy delirium, [letter]. *Am. J. Psychiatry*. 1996; 153 (6): 838–839.
- Dreyfus C.F. Effects of nerve growth factor on cholinergic brain neurons. *Trends Pharmacol. Sci.* 1989; 10: 145–149.
- Engel G.L., Webb J.P., Ferris E.B. Quantitative electroencephalographic studies of anoxia in humans: comparison with acute alcohol intoxication and hypoglycemia. *J. Clin. Invest.* 1945; 24: 691–697.
- Erkinjuntti T., Ostbye T., Steenhuis R. et al. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *NEJM*. 1997; 337: 1667–1674.
- European Pentoxifylline Multi-infarct Dementia Study. *Eur. Neurol.* 1996; 36 (5): 315–321.
- Evans D.A., Funkenstein H.H., Albert M.S. et al. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: higher than previously reported. *J.A.M.A.* 1989; 262 (18): 2551–2556.
- Evans L.K. Sundown syndrome in institutionalized elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1987; 35 (2): 101–108.
- Fagarasan M.O., Aisen P.S. II-1 and anti-inflammatory drugs modulate A-beta cytotoxicity in PC12 cells. *Brain Res.* 1996; 723: 231–234.
- Figiel G.S., Krishnan K.R.R., Breitner J.C. et al. Radiologic correlates of antidepressant-induced delirium: the possible significance of basal ganglia lesions. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1989; 2: 188–190.
- Figiel G.S., Krishnan K.R.R., Doraiswamy P.M. Subcortical structural changes in ECT-induced delirium. *J. Geriatr. Psychiatry. Neurol.* 1990; 3: 172–176.
- Flood J.F., Smith G.E., Gherkin A. Memory retention: potentiation of cholinergic drug combinations in mice. *Neurobiol. Aging*. 1983; 4 (1): 37–43.
- Flood J.F., Smith G.E., Gherkin A. Memory enhancement: supraadditive effect of subcutaneous cholinergic drug combinations in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985; 86 (1–2): 61–67.
- Flunn D.D., Ferrari KiLeo G., Mash D.C., Levey A.I. Differential regulation of molecular subtypes of muscarinic receptors in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 1995; 64 (4): 1888–1891.
- Flunn D.D., Weinstein A., Mash D.C. Loss of high-affinity agonist binding to M1 receptors in Alzheimer's disease: implications for the failure of the cholinergic replacement therapies. *Ann. Neurol.* 1991; 29: 256–262.
- Folstein M.F., Bassett S.S., Romanoski A.J. et al. The epidemiology of delirium in the community: the Eastern Baltimore Mental health Survey. *Int. Psychogeriatr.* 1991; 3: 169–176.
- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975; 12: 189–198.
- Francis J., Kapoor W.N. Prognosis after hospital discharge of older medical patients with delirium. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1992; 40 (6): 601–606.
- Friedhoff L.T., Farlow M.R., Mobs R.C., Rogers S.L. Donepezil (E2020) demonstrates significant improvement in cognitive and global function in patients in mild-to-moderately severe Alzheimer's disease. *ACNP*. December 9–13, 1996, San Juan, Puerto Rico.
- Furukawa S., Furukawa Y. Nerve growth factor synthesis and its regulatory mechanisms: an approach to therapeutic induction of nerve growth factor synthesis. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 1990; 1: 328–344.
- Galasko D., Hansen L.A., Katzman R. et al. Clinical-neuropathological correlations in Alzheimer's disease and related dementias. *Arch. Neurol.* 1994; 51: 888–895.
- Geroldi C., Frisoni G.B., Bianchetti A., Trabucchi M. Drug treatment in Lewy body dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1997; 8 (3): 188–197.
- Gnanalingham K.K., Byrne E.J., Thornton A. et al. Motor and cognitive function in Lewy body dementia: comparison with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1997; 62 (3): 243–252.
- Goldfrank L.R., Flomenbaum N.F., Lewin N.A. et al. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 5th ed., Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1994.

- Goodkin K., Wilkie F.L., Concha M. et al. Subtle neuropsychological impairment and minor cognitive-motor disorder in HIV-1 infection. Neuroradiological, neurophysiological, neuroimmunological, and virological correlates. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 1997; 7 (3): 561–579.
- Gorelick P.B. Status of risk factors for dementia associated with stroke. *Stroke*. 1997; 28: 459–463.
- Gorelick P.B., Brody J., Cohen D. et al. Risk factors for dementia associated with multiple cerebral infarcts: a case-control analysis in predominantly African-American hospital based patients. *Arch. Neurol.* 1993; 50: 714–720.
- Graham C., Ballard C., Saad K. Variables which distinguish patients fulfilling clinical criteria for dementia with Lewy bodies from those with Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 1997; 12 (3): 314–318.
- Granon S., Poucet B., Thinus-Blanc C. et al. Nicotinic and muscarinic receptors in the rat prefrontal cortex: differential roles in working memory, response selection and effortful processing. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995; 119 (2): 139–144.
- Greenberg S.M., Rebeck G.W., Vonsattel J.P. et al. Apolipoprotein E epsilon 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann. Neurol.* 1995; 38: 254–259.
- Greendyke R.M., Berkner J.P., Webster J.C. et al. Treatment of behavioral problems with pindolol. *Psychosomatics*. 1989; 30: 161–165.
- Greendyke R.M., Kantor D.R., Schuster D.B. et al. Propanolol treatment of assaultive patients with organic brain disease: a double blind crossover, placebo-controlled study. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1986; 174: 290–294.
- Hachinski V.C., Liff L.D., Zilhka E. et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch. Neural.* 1975; 32: 632–637.
- Hamilton M. Standardized assessment and recording of depressive symptoms. *Psychiatr. Neurol. Neurochir.* 1969; 72 (2): 201–205.
- Hardy J., Crook R., Prihar G. et al. Senile dementia of the Lewy body type has an apolipoprotein E epsilon 4 allele frequency intermediate between controls and Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 1994; 182 (1): 1–2.
- Hass W.K., Easton J.D., Adams H.P. et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 501–507.
- Herzlich B.C., Schiano T.D. Reversal of apparent AIDS dementia complex following treatment with vitamin B₁₂. *J. Intern. Med.* 1993; 233 (6): 495–497.
- Heyman A., Peterson B., Fillenbaum G., Pieper C. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part XIV: Demographic and clinical predictors of survival in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1996; 46 (3): 656–660.
- Himmelhoch J.M., Garfinkel M.E. Sources of lithium resistance in mixed mania. *Psychopharmacol. Bull.* 1986; 22: 613–620.
- Hollander H., McGuire D., Burack J.H. Diagnostic lumbar puncture in HIV-infected patients: analysis of 138 cases. *Am. J. Med.* 1994; 96 (3): 223–228.
- Honhjo H., Tamura T., Matsumoto Y. et al. Estrogen as a growth factor to central nervous cells. Estrogen treatment promotes development of acetylcholine-positive basal forebrain neurons transplanted in the anterior eye chamber. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1992; 41: 633–635.
- Hsiao K., Chapman P., Nilson S. et al. Correlative memory deficits, A beta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science*. 1996; 274: 99–102.
- Ito I., Tanabe S., Kohda A., Sugiyama H. Allosteric potentiation of quisqualate receptors by a nootropic drug aniracetam. *J. Physiol.* 1990; 424: 533–543.
- Jackson C.W., Pitner J.K., Mintzer J.E. Zolpidem for the treatment of agitation in elderly agitated patients. *J. Clin. Psychiatry*. 1996; 57 (8): 372–373.
- Jacobson S.A., Leuchter A.F., Walter D.O. Conventional and quantitative EEG in the diagnosis of delirium among the elderly. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1993; 56: 153–158.
- Jaffe A.B., Toran Allerand C.D., Greengard P., Gandy S.E. Estrogen regulates metabolism of Alzheimer amyloid beta precursor protein. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 13065–13068.

- Jonhagen M., Wahlund L.O., Amberla K. et al. Nerve Growth Factors as a treatment of Alzheimer's Disease: Abstract 645: Osaka Fifth International Conference on Alzheimer's Disease. July 24–29, 1996.
- Kaponen H., Hurri L., Stenback U. et al. Computed tomography findings in delirium. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1989; 4: 226–231.
- Katzman R., Brown T., Fuld P., Peck A., Schechter R., Schimmel H. Validation of a short Orientation-Memory-Concentration Test of cognitive impairment. *Am. J. Psychiatry.* 1983; 140 (6): 734–739.
- Katzman R., Galasko D., Saitoh T. et al. Genetic evidence that the Lewy body variant is indeed a phenotypic variant of Alzheimer's disease. *Brain Cogn.* 1995; 28 (3): 259–265.
- Khachaturian Z.S. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 1985; 42 (11): 1097–1105.
- Khoury J.E., Hickman S.E., Thomas C.A., et al. Scavenger receptor-mediated adhesion of microglia to beta-amyloid fibrils. *Nature.* 1996; 382: 716–719.
- Kistler J.P., Buonanno F.S., Gress D.R. Carotid endarterectomy specific therapy based on pathophysiology. *NEJM.* 1991; 325: 505–507.
- Klatka L.A., Louis E.D., Schiffer R.B. Psychiatric features in diffuse Lewy body disease: a clinicopathologic study using Alzheimer's disease and Parkinson's disease comparison groups. *Neurology.* 1996; 47 (5): 1148–1152.
- Knapp M.J., Knopman D.S., Soloman P.R. et al. A 30-week randomized controlled trial of high dose Tacrine in patients with Alzheimer's disease. *J.A.M.A.* 1994; 271: 985–991.
- Knopman D., Schneider L., Davis K. et al. Long-term tacrine (Cognex) treatment: effects on nursing home placement and mortality. *Neurology.* 1996; 47: 166–177.
- Knuesel B., Kaplan D.R., Winslow J.W. et al. K-252b selectively potentiates cellular actions and trk tyrosine phosphorylation mediated by neurotrophin-3. *J. Neurochem.* 1992; 59: 715–722.
- Koliatsos V.E., Clatterbuck R.E., Nauta H.J.W. et al. Human nerve growth factor prevents degeneration of basal forebrain cholinergic neurons in primates. *Ann. Neurol.* 1991; 30: 831–840.
- Konno S., Meyer J.S., Terayama Y. et al. Classification, diagnosis and treatment of vascular dementia. *Drugs. Aging.* 1997; 11: 361–373.
- Kumar R. Efficacy and safety of SB202026 as a symptomatic treatment for Alzheimer's Disease. *Ann. Neurol.* 1996; 40:504.
- Kyomen H.H., Nobel K.W., Wei J.Y. The use of estrogen to decrease aggressive physical behavior in elderly men with dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1991; 39: 1110–1112.
- Lawton M.P. The functional assessment of elderly people. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1971; 19 (6): 465–481.
- Lebowitz B.D., Pearson J.L., Schneider L.S. et al. Diagnosis and treatment of depression in late life: consensus statement update. *J.A.M.A.* 1997; 278 (14): 1186–1190.
- Lee C.R., Benfield P. Aniracetam: an overview of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and a review of its therapeutic potential in senile cognitive disorders. *Drugs. Aging.* 1994; 4 (3): 257–273.
- Lemere C.A., Lopera F., Kosik K.S. et al. The E280A presenilin 1 Alzheimer's mutation produces A beta 42 deposition in severe cerebellar pathology. *Neurobiol. Dis.* 1996; 3: 16–32.
- Levine D.N., Finklestein S. Delayed psychosis after right temporoparietal stroke or trauma: relation to epilepsy. *Neurology.* 1982; 32: 267–273.
- Levkoff S.E., Evans D.A., Liptzin B. et al. Delirium: the occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152 (2): 334–340.
- Levkoff S.E., Cleary P.D., Liptzin B. et al. Epidemiology of delirium: an overview of research issues and findings. *Int. Psychogeriatr.* 1991; 3: 149–167.
- Levkoff S.E., Safran C., Cleary P.D. et al. Identification of factors associated with the diagnosis of delirium in elderly hospitalized patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1988; 36: 1099–1104.
- Levkoff S.E., Liptzin B., Evans D.A. et al. Progression and resolution of delirium in elderly patients hospitalized for acute care. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 1994; 2: 230–238.

- Levy-Lahad E., Wasco W., Poorkaj P. et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*. 1995; 269 (226): 973–977.
- Lindsay J., Hebert R., Rockwood K. The Canadian study of health and aging: risk factors for vascular dementia. *Stroke*. 1997; 28: 526–553.
- Lipowski Z.J. *Delirium: Acute Confusional State*. New York, Oxford University Press, 1990.
- Lipsey J.R., Robinson R.G., Pearlson G.D. et al. Nortriptyline treatment of poststroke depression: a double blind treatment trial. *Lancet*. 1984; 1: 297–300.
- Lipton S.A. Neuropathogenesis of acquired immunodeficiency syndrome dementia. *Curr. Opin. Neural*. 1997; 10 (3): 247–253.
- Lipton S.A. Neuronal injury associated with HIV-1 and potential treatment with calcium-channel and NMDA antagonists. *Dev. Neurosci*. 1994; 16: 145–151.
- Lipton S.A., Gendleman H.F. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Dementia associated with acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med*. 1995; 322: 934–940.
- Liptzin B., Levkoff S.E., Cleary P.D. et al. An empirical study of diagnostic criteria for delirium. *Am. J. Psychiatry*. 1991; 148: 454–457.
- Lynch G., Granger R., Ambros-Ingerson J. et al. Evidence that a positive modulator of AMPA-type glutamate receptors improves delayed recall in aged humans. *Exp. Neural*. 1997; 145 (1): 89–92.
- M'Harzi M., Palou A.M., Oberlander C., Barzaghi F. Antagonism of scopolamine-induced memory impairments in rats by the muscarinic agonist RU 35,926 (CI-979). *Pharmacol. Biochem. Behav*. 1995; 51: 119–124.
- Marin D.B., Green C.R., Schmeidler J. et al.: Noncognitive disturbances in Alzheimer's disease: frequency, longitudinal course, and relationship to cognitive symptoms. *J. Am. Geriatr. Soc*. 1997; 45 (11): 1331–1338.
- Marx J. Searching for Drugs that Combat Alzheimer's [News]. *Science*. 1996; 273: 50–53.
- Masliah E., Sisk A., Mallory M. et al. Comparison of neurodegenerative pathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein and Alzheimer's disease. *J. Neurosci*. 1996; 16 (18): 5795–5811.
- Mattson M.P., Barger S.W., Cheng B. et al. beta-Amyloid precursor protein metabolites and loss of neuronal Ca²⁺ homeostasis in Alzheimer's disease. *Trends. Neurosci*. 1993; (10): 409–414.
- McCafferty J. SB2020226 Muscarinic Partial Agonist. Second Annual Conference on the Therapeutics of Alzheimer's Disease. June 3–4, 1996, Garden City, New York.
- McGeer P.L., Shulzer M., McGeer E.M. Evidence supporting the inflammatory hypothesis of AD: Abstract 807: Osaka Fifth International Conference on Alzheimer's Disease. July 24–29, 1996.
- McKeith I.G., Ballard C.G., Harrison R.W. Neuroleptic sensitivity to risperidone in Lewy body dementia [letter]. *Lancet*. 1995; 346 (8976): 699.
- McKeith L.G., Galasko D., Kosaka K. et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996; 47 (5): 1113–1124.
- McKhann G., Drachman D., Folstein M. et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984; 34 (7): 939–944.
- Melton S.T., Kirkwood C.K., Ghaemi S.N. Pharmacotherapy of HIV dementia. *Ann. Pharmacother*. 1997; 31: 457–473.
- Metzger E., Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill. *J. Clin. Psychopharmacol*. 1993; 13 (2): 128–132.
- Meyer J.S., Rogers R.L., McClintic K. et al. Randomized clinical trial of daily aspirin therapy in multi-infarct dementia. *JAGS*. 1989; 37: 549–555.
- Milam S.B., Bennett C.R. Physostigmine reversal of drug induced paradoxical excitement. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg*. 1987; 16: 190–193.

- Miles S. A case of death by physical restraint: new lessons from a photograph. *J. Am Geriatr Soc* 1996;44(3):291–292.
- Mintz M. Neurological and developmental problems in pediatric HIV infection. *J. Nutr.* 1996; 126 (10 Suppl.): 2663 S–2673 S.
- Mohs R.C., Cohen L. Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS). *Psychopharmacol. Bull.* 1988; 24: 627–628.
- Moroney J.T., Bagiella E., Desmond D.W. et al. Risk factors for incident dementia after stroke: role of hypoxic and ischemic disorders. *Stroke.* 1996; 27: 1283–1289.
- Morris C.M., Massey H.M., Benjamin R. et al. Molecular biology of APO E alleles in Alzheimer's and non-Alzheimer's dementias. *J. Neural Transm. Suppl.* 1996; 47: 205–218.
- Mortel K.F., Meyer J.S., Herod B. et al. Education and occupation as risk factors for dementias of the Alzheimer and ischemic vascular types. *Dementia.* 1995 a; 6: 55–62.
- Mortel K.F., Meyer J.S. Lack of postmenopausal replacement therapy and the risk of dementia. *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci.* 1995 b; 7: 334–337.
- Moutoussis M., Orrell W. Baclofen therapy for rigidity associated with Lewy body dementia [letter]. *Br. J. Psychiatry.* 1996;169 (6): 795.
- Muller W.E., Schroder H.C., Ushijima H. et al. gp 120 of HIV-1 induces apoptosis in rat cortical cell cultures: prevention by memantine. *Eur. J. Pharmacol.* 1992; 226 (3): 209–214.
- Murphy G.M. Jr., Taylor J., Kraemer H.C. et al. No association between apolipoprotein E epsilon 4 allele and rate of decline in Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry.* 1997; 154 (5): 603–608.
- Murrell J., Farlow M., Ghetti B., Benson M.D. A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. *Science.* 1991; 254 (5028): 97–99.
- Navia B.A., Jordan B.D., Price R.W. The AIDS dementia complex: 1: Clinical features. *Ann. Neural.* 1986; 19: 517–524.
- Newhouse P.A., Sunderland T., Tariot P.N. et al. Intravenous nicotine in Alzheimer's disease: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl).* 1988; 95: 171–175.
- Nordberg A. Neuroreceptor changes in Alzheimer's disease. *Cerebrovasc. Brain. Metab. Rev.* 1992; 4: 303–382.
- Nordberg A. Human nicotinic receptors: their role in aging and dementia. *Neurochem. Int.* 1994; 25 (1): 93–97.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *NEJM.* 1991; 325: 445–453.
- Nurnberger J.I. Diuretic induced lithium toxicity presenting as mania. *J. Nerv. Ment. Disord.* 1985; 173: 316–318.
- O'Brien M.D. Vascular dementia is underdiagnosed. *Arch. Neural.* 1988; 45: 797–798.
- Ogawa N. Neuronal death and immunosuppressant-immunophilin-transcription systems. Abstract 167. Osaka Fifth International Conference on Alzheimer's Disease. July 24–29, 1996.
- Ohkura T., Isse K., Akazawa K. et al. Evaluation of estrogen treatment in female patients with dementia of the Alzheimer type. *Endocr. J.* 1994; 41: 361–371.
- Olson L., Nordberg A., von Hoist H. et al. Nerve growth factor affects C-nicotine binding, blood flow, EEG, and verbal episodic memory in an Alzheimer's disease patient. *J. Neural. Transm.* 1992; 4: 79–95.
- Paganini-Hill A., Henderson V.W. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156 (19): 2213–2217.
- Parikh R.M., Robinson R.G., Lipsey J.R. et al. The impact of post stroke depression on recovery in activities of daily living over two year follow-up. *Arch. Neurol.* 1990; 47: 785–789.
- Parnetti L., Bartorelli L., Bainiouto S. et al. Aniracetam (Ro 13–5057) for the treatment of senile dementia of the Alzheimer's type: results of a multicentre clinical study. *Dementia.* 1991; 2: 262–267.
- Parnetti L., Senin U., Carosi M. et al. Mental deterioration in old age: results of two multicenter, clinical trials with nimodipine. *Clin. Ther.* 1993; 15: 394: 406.

- Perry E.K., Haroutunian V., Davis K.L. et al. Neocortical cholinergic activities differentiate Lewy body dementia from classical Alzheimer's disease. *Neuroreport*. 1994; 5 (7): 747–749.
- Perry E.K., Tomlinson B.E., Blessed G. et al. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br. Med. J.* 1978; 2 (6150): 1457–1459.
- Phelps C.H., Gage F.H., Growden J.H. et al. Potential use of nerve growth factor to treat Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 1989; 10: 205–207.
- Pike C.J., Cotman C.W. Beta-amyloid neurotoxicity in vitro: Examination of potential contributions from oxidative pathways. Abstract 423. Osaka Fifth International Conference on Alzheimer's Disease. July 24–29, 1996.
- Power C., Johnson RT HIV-1 associated dementia: clinical features and pathogenesis. *Can. J. Neurol. Sci.* 1995; 22 (2): 92–100.
- Querfurth H.W. Beta APP mRNA transcription is increased in cultured fibroblasts from the familial Alzheimer's disease-1 family. *Mol. Brain. Res.* 1995; 28: 319–337.
- Rabins P.V., Starkstein S.E., Robinson R.G. Risk factors for developing atypical (schizophreniform) psychosis following stroke. *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci.* 1991; 3: 6–9. Rabkin J.G., Ferrando S. A «second life» agenda: psychiatric research issues raised by protease inhibitor treatments for people with the human immunodeficiency virus or the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1997; 54 (11): 1049–1053.
- Raskind M.A., Sadowsky C.H., Sigmund W.R. et al. Effect of tacrine on language, praxis, and noncognitive behavioral problems in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 1997; 54 (7): 836–840.
- Reding M.J., Orto L.A., Winton S.W. et al. Antidepressant therapy after stroke: a double blind trial. *Arch. Neurol.* 1986; 43: 763–765.
- Rice D.P., Miller L.S. The economic burden of affective disorders. *Br. J. Psychiatry*. 1995; 27 (suppl.): 34–42.
- Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *NEJM*. 1997; 336: 973–979.
- Riordan S.M., Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337 (7): 473–479.
- Robinson R.G., Bolduc P., Price T.R. A two year longitudinal study of post stroke depression: diagnosis and outcome at one- and two-year follow-up. *Stroke*. 1987; 18: 837–843.
- Robinson R.G., Boston J.D., Starkstein S.E., Price T.R. Comparison of mania with depression following brain injury: causal factors. *Am. J. Psychiatry*. 1988; 145: 172–178.
- Robinson R.G., Kubos K.L., Starr L.B. et al. Mood disorders in stroke patients: importance of location of lesion. *Brain*. 1984; 107: 81–93.
- Robinson R.G., Starr L.B., Kubos K.L. et al. A two year longitudinal study of post stroke mood disorders: findings during the initial evaluation. *Stroke*. 1983; 14: 736–744.
- Robinson R.G., Szetela B. Mood changes following left hemispheric brain injury. *Ann. Neurol.* 1981; 9: 447–453.
- Rogers S.L., Friedhoff L.T. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Dementia*. 1996; 293–303.
- Rogers R.L., Meyer J.S., Judd B.W. et al. Abstinence from cigarette smoking improves cerebral perfusion among elderly chronic smokers. *J.A.M.A.* 1985; 253: 2970–2974.
- Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T. et al. Vascular dementia: Diagnostic Criteria for research studies. Report on the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology*. 1993; 43: 250–260.
- Romano J., Engel G.L. Studies of delirium, I: electroencephalographic data. *Arch. Neurol. Psychiatry*. 1944; 51: 356–377.
- Rubin E.H., Kinscherf D.A. Psychopathology of very mild dementia of the Alzheimer type. *Am. J. Psychiatry*. 1989; 146: 1017–1021.
- Rupright J., Woods E.A., Singh A. Hypoxic brain injury: evaluation by single photon emission computed tomography. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1996; 77 (11): 1205–1208.

- Salvan A.M., Vion-Dury J., Confort-Gouny S. et al. Brain proton magnetic resonance spectroscopy in HIV-related encephalopathy: identification of evolving metabolic patterns in relation to dementia and therapy. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1997; 13 (12): 1055–1066.
- Samuel W., Alford M., Hofstetter C.R., Hansen L. Dementia with Lewy bodies versus pure Alzheimer disease: differences in cognition, neuropathology, cholinergic dysfunction, and synapse density. *J. Neuropathol. Exp. Neural*. 1997; 56 (5): 499–508.
- Samuels S.C., Davis K.L. A risk benefit assessment of tacrine for the treatment of Alzheimer's Disease. *Drug. Safety*. 1996; 16 (1): 66–77.
- Samuels S.C., Katz I.R., Parmelee P.A. et al. Use of the Hamilton .jid Montgomery Asberg Depression Scales in institutionalized elder patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 1996 b; 4 (3): 237–246.
- Sano M., Ernesto C., Thomas R.G. et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med*. 1997; 336: 1216–1222.
- Satlin A., Volicer L., Ross V. et al. Bright light treatment of behavioral and sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry*. 1992; 149: 1028–1032.
- Scheuner D., Eckman C., Jensen M. et al. Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nature. Med*. 1996; 2: 864–870.
- Schneider L.S., Farlow M.R., Henderson V.W., Pogoda J.M. Effects of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1996; 46: 1580–1584.
- Schneider L.S., Pollock V.E., Lyness S.A. A meta-analysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J. Am. Geriatr. Soc*. 1990; 38: 553–563.
- Schwartz G. Results of extended release physostigmine in the treatment of Alzheimer's disease. ACNP. December 9–13, 1996 San Juan, Puerto Rico.
- Sedman A.J., Bockbrader H., Schwarz R.D. Preclinical and phase 1 clinical characterization of CI-979/RU35926, a novel muscarinic agonist for the treatment of Alzheimer's disease. *Life Sci*. 1995; 56: 877–882.
- Selkoe D.J. Amyloidosis of A beta 42 as the common pathogenetic mechanism of all forms of Alzheimer's disease. Abstract 146. Fifth International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. July 26–29, 1996. Osaka, Japan.
- Senin U., Abeate G., Fieschi C. et al. Aniracetam (Ro13–5057) in the treatment of senile dementia of the Alzheimer type (SDAT): results of a placebo controlled multicentre clinical trial. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 1991; 1: 511–517.
- Senin U., Parnetti L., Barbagallo-Sangiorgi G., et al. Idebenone in senile dementia of the Alzheimer's type: a multicentre study. *Arch. Gerontol. Geriatr*. 1992; 15: 249–260.
- Sherrington R., Rogaev E.I., Liang Y. et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1995; 375 (6534): 754–760.
- Shi B., De Girolami U., He J., et al. Apoptosis induced by HIV-1 infection of the central nervous system. *J. Clin. Invest*. 1996; 98 (9): 1979–1990.
- Sidtis J.J., Gatsonis C., Price R.W. et al. Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo-controlled trial: AIDS Clinical Trials Group. *Ann. Neural*. 1993; 33 (4): 343–349.
- Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996; 347: 1141–1145.
- Small G.W., Rabins P.V., Barry P.P. et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders: consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *J.A.M.A*. 1997; 278 (16): 1363–1371.
- Smith M.J., Breitbart W.S., Platt M.M. A critique of instruments and methods to detect, diagnose, and rate delirium. *J. Pain. Symptom Manage*. 1994; 10: 35–77.
- Snow C. Medicare HMOs develop plan for future of Alzheimer's programing. *Modern Healthcare*. 1996: 67–70.
- Sorander L.B., Portin R., Molsa P. et al. Senile dementia of the Alzheimer's type treated with aniracetam: a new nootropic agent. *Psychopharmacology*. 1987; 91: 90–95.

- Sramek J.J., Hurley D.J., Wardle T.S. et al. The safety and tolerance of xanomeline tartrate in patient's with Alzheimer's disease. *J. Clin. Pharmacol.* 1995; 35: 800–806.
- Stern R.G., Mohs R.C., Davidson M. et al. A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am. J. Psychiatry.* 1994; 151 (3): 390–396.
- Stern Y., Tang M.X., Albert M.S. et al. Predicting time to nursing home care and death in individuals with Alzheimer disease. *J.A.M.A.* 1997; 277 (10): 806–812.
- Stewart W.F., Kawas C., Corrada M., Metier E.J. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology.* 1997; 48: 626–632.
- Strittmatter W.J., Saunders A.M., Schmechel D. et al. High-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993; 90 (5): 1977–1981.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Stroke prevention in atrial fibrillation study: final results. *Circulation.* 1991; 84: 527–534.
- Sultzer D.L., Gray K.F., Gunay I. et al. A double-blind comparison of trazadone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 1997; 5: 60–69.
- Sunderland T., Tariot P.N., Newhouse P.A. Differential responsivity of mood, behavior and cognition to cholinergic agents in elderly neuropsychiatric populations. *Brain. Res.* 1988; 472: 371–389.
- Tang M.X., Jacobs D., Stern Y. et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet.* 1996; 348: 429–432.
- Tariot P.N., Erb R., Leibovici et al. Carbamazepine treatment of agitation in nursing home patients with dementia: a preliminary study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1994; 42: 1160–1166.
- Tariot P.N., Schneider L.S. Nonneuroleptic treatment of complications of dementia: applying clinical research to practice, in Nelson J.C. (ed.). *Geriatric Psychopharmacology*. New York: Marcel Dekker, 1998: 427–454.
- Tatemachi T.K., Paik M., Bagiella M.S. et al. Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort: result of a longitudinal study. *Neurology.* 1994; 44: 1885–1891.
- Teira R., Uriarte E., Munoz J. et al. Prognostic factors and survival of patients with the AIDS dementia complex. *Int. Conf. AIDS.* 1996; 11: 296.
- Thomsen T., Bickel U., Fischer J.P. et al. Galanthamine hydrobromide is a long-term treatment of Alzheimer's disease: selectivity toward human brain acetylcholinesterase compared with butyrylcholinesterase. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 274 (2): 767–770.
- Tollefson G.D. Short term effects of the calcium channel blocker nimodipine (Bay-e-9736) in the management of primary degenerative dementia. *Biol. Psychiatry.* 1990; 27: 1133–1142.
- Tohen M., Castillo-Ruiz J., Baldeessarini R.J. et al. Blood dyscrasias with carbamazepine and valproate: a pharmacoepidemiological study of 2,228 cases at risk. *Am. J. Psychiatry.* 1995; 152: 413–418.
- Troetel W.M., Imbimbo B.P. Overview of the Development of Eptastigmine, a long acting cholinesterase inhibitor. Fifth International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. July 24–29, 1996. Osaka, Japan.
- Trojanowski J.Q., Schmidt M.L., Otvos L. et al. Vulnerability of the neuronal cytoskeleton in aging and Alzheimer's disease: widespread involvement of all three major filament systems. *Ann. Rev. Gerontol. Geriatr.* 1990; 10: 167–182.
- Unni L.K., Womack C., Hannant M.E., Becker R.E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of metrifonate in humans. *Methods. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1994; 16: 285–289.
- Van Bergen P.F.M.M., Jonker J.J.C., van der Meer, et al. Anticoagulants in the secondary prevention of events in coronary thrombosis (ASPECT) research group: effect of long term anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet.* 1994; 313: 499–503.
- Verhey F.R.J., Lodder J., Rozendaal N., Jolles J. Comparison of seven sets of criteria used for the diagnosis of vascular dementia. *Neuroepidemiology.* 1996; 15: 166–172.
- Villemagne V.L., Phillips R.L., Liu X. et al. Peptide T and glucose metabolism in AIDS dementia complex. *J. Nucl. Med.* 1996; 37 (7): 1177–1180.
- Walker Z., Allen R.L., Shergill S., Katona C.L. Neuropsychological performance in Lewy body dementia and Alzheimer's disease. *Br. J. Psychiatry.* 1997; 170: 156–158.

- Walsh J.S., Welch H.G., Larson E.B. Survival of outpatients with Alzheimer-type dementia. *Ann. Intern. Med.* 1990; 113 (6): 429–434.
- Watkins P.B., Zimmerman H.J., Knapp M.J. et al. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *J.A.M.A.* 1994; 271: 992–998.
- Webster S., O'Barr S., Rogers J. Enhanced aggregation and beta structure of amyloid beta peptide after coincubation with C1q. *J. Neurosci. Res.* 1994; 39: 448–456.
- Weiner M.F., Risser R.C., Cullum C.M. et al. Alzheimer's disease and its Lewy body variant: a clinical analysis of postmortem verified cases. *Am. J. Psychiatry.* 1996; 153 (10): 1269–1273.
- Wetterling T., Kanitz R.D., Borgis K.J. The ICD-10 criteria for vascular dementia. *Dementia.* 1994; 5: 185–188.
- Wetterling T., Kanitz R.D., Borgis K.J. Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke.* 1996; 27 (1): 30–36.
- Weyer G., Babej-Dolle R.M., Hadler D. et al. A controlled study of 2 doses of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology.* 1997; 36 (2): 73–82.
- Weyer G., Erzigkeit H., Hadler D., Kubicki S. Efficacy and safety of idebenone in the long-term treatment of Alzheimer's disease: a double-blind, placebo controlled multicentre study. *Hum. Psychopharmacol.* 1996; 11: 53–65.
- Whitehouse P.J., Kalara R.N. Nicotinic receptors and neurodegenerative dementing diseases: basic research and clinical implications. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 1995; 9(suppl. 2): 3–5.
- Wilcock G., Wilkinson D. Galanthamine hydrobromide: interim results of a group comparative, placebo controlled, study of efficacy and safety in patients with a diagnosis of senile dementia of the Alzheimer's Type. Abstract at Fifth International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. July 26–29, 1996. Osaka, Japan.
- Wolf P.A., Dawber T.R., Thomas H.E. et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham Study. *Neurology.* 1978; 28: 973–977.
- Wolters E.C., Jansen E.N., Tuynman-Qua H.G., Bergmans P.L. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology.* 1996; 47 (4): 1085–1087.
- Yesavage J.A., Brink T.L., Rose T.L. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J. Psychiatr. Res.* 1982; 17 (1): 37–49.
- Yoshitake T., Kiyohara Y., Kato I. et al. Incidence and risk factor of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population. *Neurology.* 1995; 45: 1161–1168.
- Yoshioka M., Itoyama Y. Pathogenesis of HIV-1-associated-neurologic diseases. *Nippon Rinsho.* 1997; 55 (4): 897–903.
- You R., McNeil J.J., O'Malley H.M. et al. Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology.* 1995; 45: 1483–1487.
- Young R.C., Biggs J.T., Ziegler V.E., Meyer D.A. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry.* 1978; 133: 429–435.

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ РАССТРОЙСТВА

С. Г. Эппель

Нервно-мышечные заболевания — расстройства, поражающие периферические нервы, нервно-мышечную передачу и мышцы, имеющие различную этиологию и способные привести к выраженным функциональным дефектам. Многие из этих заболеваний имеют наследственный характер, и в последние годы при целом ряде из них удалось идентифицировать генетический дефект, лежащий в их основе. За последнее десятилетие достигнут также большой прогресс в лечении многих приобретенных нервно-мышечных заболеваний. Наиболее существенный шаг вперед сделан в лечении воспалительных заболеваний, связанных с иммунными механизмами, которые подробно рассмотрены в данной главе. Акцент сделан на синдроме Гийена—Барре и хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (являющихся примерами воспалительных невропатий), миастении и миастеническом синдроме Ламберта—Итона (иммуноопосредованных поражениях нервно-мышечной передачи), дерматомиозите, полимиозите и миозите с включениями (являющихся примерами воспалительных миопатий). Патогенез этих расстройств в различной степени связан с иммунопатологическими механизмами, и столь же вариабельно они реагируют на иммуносупрессивную терапию.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

Поражения периферических нервов наблюдаются при различных заболеваниях и отличаются типом поражаемых волокон, течением, выраженностью основных симптомов (двигательных, чувствительных, вегетативных), механизмом повреждения нервных волокон. Поражение одного нерва, называемое мононевропатией, может быть вызвано травмой, инфекцией или иными причинами. Поражение нескольких нервов, каждый из которых, однако, страдает по отдельности, называется множественной мононевропатией и может возникать вследствие васкулита, других воспалительных или дизиммунных процессов, наследственной патологии или сахарного диабета. При полиневропатии — диффузном поражении нервных волокон в составе различных нервов — симптоматика относительно симметрична и имеет генерализованный характер, причем дистальные отделы конечностей, как правило, страдают в большей степени, чем проксимальные. Нарушения чувствительности могут быть представлены как позитивными симптомами (парестезиями, дизестезиями, ощущением жжения),

так и негативными симптомами (ощущением онемения и снижением чувствительности). Преимущественное вовлечение дистальных отделов объясняется не только нарушением проведения импульсов вследствие демиелинизации или иных причин, но и в силу более высокой чувствительности к патологическим факторам аксонов и нервных окончаний, которые зависят от аксоплазматического тока и процессов синтеза в телах нервных клеток, залегающих в удаленных спинномозговых ганглиях, спинном мозге или стволе головного мозга. Некоторые полиневропатии преимущественно вовлекают сенсорные волокна, другие — преимущественно моторные. Полиневропатии классифицируют также по течению — на острые и хронические. В данном разделе будут рассмотрены в основном курабельные состояния, относящиеся к каждой из этих категорий — острая воспалительная *демиелинизирующая полиневропатия (ОВДП)*, известная также как синдром *Гийена—Барре (СГБ)*, и *хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП)*.

Синдром Гийена—Барре

Синдром Гийена—Барре — одно из наиболее важных неврологических расстройств, для которого разработана эффективная терапия. Исход синдрома существенно улучшается при адекватном поддерживающем лечении в условиях отделения интенсивной терапии и применении современных методов иммуномодулирующей терапии. Клинически синдром проявляется быстро нарастающими параличами, которые чаще всего развиваются через несколько дней или недель после инфекции верхних дыхательных путей. Однако примерно у 30% больных развитию синдрома не предшествуют проявления инфекции. Первыми симптомами часто бывают нарушения чувствительности, например, парестезии в стопах. Хотя объективные признаки нарушения чувствительности выявляются довольно часто, обычно они бывают легкими. Ранними и крайне неприятными для больных проявлениями заболевания могут быть глубинные ноющие боли в спине и болезненные дизестезии в конечностях (Moulin et al., 1997). Параличи могут первоначально вовлекать нижние конечности, а затем быстро, в течение нескольких часов или дней, распространяться в восходящем направлении на верхние конечности, мимическую, бульбарную и дыхательную мускулатуру. Однако возможно и иное развитие событий, когда заболевание начинается со слабости в мимической мускулатуре и верхних конечностях, затем вовлекает нижние конечности. С самого начала симптомы обычно имеют симметричный характер, а параличи сопровождаются выпадением или ослаблением сухожильных и периостальных рефлексов. При СГБ часто вовлекаются и вегетативные волокна. Вегетативные симптомы выявляются примерно в 50% случаев, однако функции сфинктеров обычно не страдают. Заболевание имеет монофазное течение: вслед за периодом нарастания симптомов, продолжающимся в течение нескольких дней или недель, следует период плато продолжительностью от нескольких дней до нескольких месяцев, после которого на протяжении нескольких месяцев происходит восстановление. В 1976—1977 годах отмечалось некоторое повышение заболеваемости СГБ, связанное с иммунизацией свиней вакциной от гриппа (Schonberger et al., 1979), однако при иммунизации другим вариантом вакцины от гриппа в 1980—1988 годах аналогичного явления не зарегистрировано (Roscelli et al., 1991).

Заболеваемость СГБ в США составляет 3 случая на 100 000 населения в год, причем с возрастом она имеет тенденцию к увеличению от 1,5 случаев на 100 000 у лиц моложе 15 лет до 8,6 случаев на 100 000 в возрасте 70–79 лет (Prevots et al., 1997). Заболеваемость существенно увеличивается после 40 лет. В год от СГБ в США в среднем гибнет 600 человек. Таким образом, СГБ — весьма важная проблема здравоохранения, особенно актуальная для пожилых лиц.

В классических случаях, проявляющихся сочетанием двигательных, чувствительных и вегетативных симптомов, в основе которых лежит демиелинизирующая полирадикулоневропатия, диагноз СГБ редко вызывает затруднения. Однако встречаются также аксональный вариант СГБ, преимущественно проявляющийся двигательными нарушениями, и острая моторно-сенсорная аксональная невропатия. Острая аксональная форма обычно проявляется более грубым функциональным дефектом и имеет более неблагоприятный прогноз (Feasby et al., 1986). Сочетание офтальмоплегии, атаксии и арефлексии характерно для еще одного варианта СГБ, известного как синдром Миллера Фишера. С диагностической точки зрения, в отсутствие симптомов поражения черепных нервов, даже при сохранной функции сфинктеров необходимо с помощью нейровизуализации исключить сдавление спинного мозга. При дифференциальной диагностике важно также иметь в виду острую перемежающуюся порфирию, интоксикацию металлами, способную вызвать острую полиневропатию, а также системные заболевания, такие как инфекционные мононуклеоз, паранеопластические синдромы или различные метаболические расстройства. ВИЧ-инфицированные больные предрасположены к развитию полиневропатии или полирадикулоневропатии, которые могут быть связаны с СГБ, цитомегаловирусной полирадикулоневропатией или лимфомой (Miller et al., 1988; Said et al., 1991). Эти состояния трудно дифференцировать, основываясь лишь на клинических проявлениях, но исследование цереброспинальной жидкости при полирадикулоневропатии, связанной с ВИЧ-инфекцией, обычно выявляет нейтрофильный плеоцитоз и признаки репликации вируса.

Вегетативная дисфункция (в том числе расстройства аккомодации, боли в животе и грудной клетке, артериальная гипотензия, тахикардия) может существенно усугублять состояние больного и служит неблагоприятным прогностическим признаком. В одном из исследований субклинические признаки вовлечения как симпатической, так и парасимпатической нервной системы, выявляемые с помощью тестов на вегетативные функции, отмечены у подавляющего большинства больных (Flachenecker et al., 1997).

Данные дополнительных методов исследования

Важное диагностическое значение при СГБ имеют *электромиография (ЭМГ)* и исследование скорости проведения импульсов по нервам, а также исследование цереброспинальной жидкости. Начиная с 3–7-го дня после появления первых симптомов при электрофизиологическом исследовании выявляются замедление проведения по двигательным и (в меньшей степени) по сенсорным волокнам, удлинение дистальной латенции и латентного периода F-волны, снижение амплитуды суммарного мышечного потенциала действия (М-ответа) и иногда сенсорных потенциалов

действия, а также фокальные и асимметричные блоки проведения, которые свидетельствуют о сегментарной демиелинизирующей полиневропатии. С другой стороны, при острой моторной аксональной полиневропатии амплитуда сенсорных потенциалов действия и скорость проведения по сенсорным волокнам могут быть нормальными, но отмечается снижение амплитуды суммарного мышечного потенциала действия и лишь легкое замедление проведения по двигательным волокнам. При поражении как моторных, так и сенсорных волокон могут быть грубо изменены как суммарные мышечные потенциалы действия, так и сенсорные потенциалы действия, а дистальную латенцию и скорость проведения бывает трудно измерить, что свидетельствует о тяжелой моторно-сенсорной аксонопатии. При синдроме Миллера Фишера, проявляющегося атаксией, офтальмоплегией и арефлексией, сила мышц остается сохранной, а показатели ЭМГ и скорости проведения по нервам конечностей могут быть нормальными.

При исследовании *цереброспинальной жидкости (ЦСЖ)* у больных СГБ выявляется увеличение содержания белка до уровня, превышающего 60 мг/дл, при нормальном цитозе (не более 5 клеток в 1 мкл). Однако в первые дни болезни содержание белка в ЦСЖ может быть нормальным, при этом увеличение цитоза до 30 клеток в 1 мкл не исключает диагноз СГБ.

Поскольку при исследовании биоптата икроножных нервов, как правило, не выявляются признаки воспаления или демиелинизации, этот метод не входит в стандартный комплекс исследований у большинства больных СГБ, но может быть важным в научных исследованиях. Патоморфологические исследования свидетельствуют, что при СГБ преимущественно поражаются проксимальные отделы нервов и корешки спинномозговых нервов (Asbury et al., 1969): именно в них выявляются отек, сегментарная демиелинизация, инфильтрация эндонервия мононуклеарами, в том числе макрофагами. Мононуклеары взаимодействуют как со шванновскими клетками, так и с миелиновой оболочкой. Хотя СГБ — полирадикулоневропатия, патологические изменения могут выявляться и в центральной нервной системе (ЦНС). В большинстве из 13 аутопсийных случаев мононуклеарная инфильтрация лимфоцитами и активированными макрофагами была обнаружена в спинном мозге, продолговатом мозге, мосте (Maier et al., 1997). Однако в ЦНС не было выявлено первичной демиелинизации. При длительном течении преобладающим типом воспалительных клеток в центральной и периферической нервной системе были активированные макрофаги, кроме того, там выявлялись CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты.

Патогенез. Демиелинизация и воспалительная инфильтрация в корешках спинномозговых нервов и проксимальных нервах могут объяснить клиническую симптоматику СГБ. Полагают, что в патогенезе заболевания задействованы как гуморальный, так и клеточный иммунитет. Наличие лимфоцитов и макрофагов в перивенозных зонах и их взаимодействие с миелинизированными аксонами свидетельствуют, прежде всего, о возможной роли аутоиммунных реакций в демиелинизирующем процессе (Asbury et al., 1969). Это положение подтверждается и более ранними наблюдениями (Waksman, Adams, 1955), согласно которым иммунизация лабораторных животных периферическим миелином с адьювантом вызывает экспериментальный аллергический неврит. Хотя в дальнейшем было показано, что очищенные белки миелин — например, основной белок миелина Р2 или пептидные фрагменты Р2 (Rostami et al.,

1990) и протеин РО (Milner et al., 1987) — способны вызывать экспериментальную невропатию, антитела к этим соединениям редко обнаруживаются при СГБ. Т-клетки, выделенные из селезенки и лимфатических узлов крыс, иммунизированных Р2-синтетическим пептидом 53–78 могут в эксперименте воспроизводить тяжелый экспериментальный аллергический неврит у сингенных мышей (Rostami, Gregorian, 1991). Таким образом, клеточный и, возможно, гуморальный иммунные механизмы могут опосредовать создание экспериментальной модели воспалительного повреждения периферических нервов.

В недавних исследованиях было обращено внимание на роль глюкоконъюгатов и липополисахаридов миелиновой оболочки, мембраны шванновских клеток или аксональной мембраны как основных антигенов, инициирующих воспалительную/иммунную реакцию при СГБ. В детальном исследовании, проведенном в Японии, у больных были выявлены антигены *Campylobacter jejuni* (Yuki et al., 1997). В этом исследовании для выявления термостабильных липополисахаридов использовался метод Penner, а для определения термолабильных белковых антигенов — метод Lior. Антигены PEN 19 и LIO 7 *C. jejuni* чаще выделялись у больных с СГБ (соответственно в 52 и 45% случаев), чем у больных со спорадическим энтеритом, вызванным *C. jejuni* (соответственно 5 и 3%), и были связаны с повышением титра антител к GM1 (возможно, из-за наличия GM1-подобного липополисахаридного антигена). По сообщениям из других стран, инфекция *C. jejuni* гораздо реже предшествует развитию СГБ. Кроме того, процент больных с антиганглиозидными антителами был гораздо более вариабельным, колеблясь от 5% до 60% (согласно обзору Hartnug et al., 1995). Кроме того, не найдено корреляции между наличием антител к GM1 и клиническими и электрофизиологическими проявлениями заболевания (Enders et al., 1993; Vriesendorp et al., 1993).

При синдроме Миллера Фишера часто выявляются антитела к GQ1b (Chiba et al., 1993; Willison et al., 1993). С помощью иммуногистохимических методов GQ1b выявлялся в паранодальной области черепных нервов человека, иннервирующих глаза (Chiba et al., 1993). Установлено, что антитела к GQ1b могут блокировать передачу в нервно-мышечной системе мышей (Roberts et al., 1993).

При аксональном моторном варианте СГБ заболеванию чаще предшествовала инфекция *C. jejuni*, а антитела к ганглиозиду GM1 и продукт активации компонента C3d были связаны с аксономией двигательных волокон (Hafer-Macko et al., 1996).

Антитела к GM1 могут также связываться с перехватами Ранвье, нарушая таким образом проведение импульсов. Кроме того, эти антитела способны вызывать дегенерацию окончаний двигательных волокон и внутримышечных аксонов, что было недавно показано у больных с острой моторной аксональной полиневропатией (Ho et al., 1997). Энтерит, вызываемый *C. jejuni*, может спровоцировать СГБ, усиливая продукцию гамма-дельта-Т-лимфоцитов, способных активно участвовать в воспалительных/иммунных процессах (Ben-Smith et al., 1997). Высокий уровень в сыворотке фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- α), но не интерлейкина-1 β или растворимого рецептора интерлейкина-2, коррелировал с электрофизиологическими изменениями при СГБ (Sharief et al., 1997). Исследование образцов, полученных при аутопсии, указывает, что по крайней мере в некоторых случаях классической острой воспалительной демиелинизирующей формы СГБ задействован комплемент — на это указывает обнаружение на наружной поверхности шванновских клеток C3d- и C5b-9-компонентов, образующих мембраноатакующий комплекс (Hafer-Macko et al., 1996).

Таким образом, при СГБ представлено большинство компонентов, обычно участвующих в патогенезе иммуноопосредованных заболеваний. Хотя антитела против глюкоконъюгатов, вероятно, участвуют в патогенезе нескольких различных клинических форм СГБ, их точная роль неизвестна. Даже если антитела к GM1 присутствуют, они могут связываться не только с GM1, но и с другими гликолипидами или гликопротеинами, имеющими сходные углевод-

ные участки. В связи с этим специфические антигены шванновских клеток или аксональной мембраны, против которых направлена воспалительная/иммунная реакция, а также возможная роль иммуноглобулинов требуют уточнения. Более того, во многих случаях СГБ отсутствуют признаки предшествующей или сопутствующей инфекции *C. jejuni*, антитела к GM1 или признаков другого микроорганизма, чьи антигены могут инициировать иммунную реакцию (например, за счет молекулярной мимикрии) (Jahnke et al., 1992).

Исследование материалов, полученных при биопсии нервов и аутопсии, показывает, что клеточные иммунные механизмы также способствуют развитию СГБ. В тяжелых случаях СГБ на всем протяжении двигательных волокон от корешков до окончаний присутствуют лимфоциты и макрофаги, причем активированные макрофаги находятся в тесном контакте с миелином или фагоцитируют миелин (Hall et al., 1992). Хотя на экспериментальной модели воспалительной невропатии получены данные, подтверждающие участие Т-лимфоцитов в повреждении нервов, отсутствуют убедительные доказательства, что это имеет место у больных СГБ. Накопленные к настоящему времени данные подтверждают вовлечение активированных Т-лимфоцитов, пересекающих гематоэнцефалический барьер и инициирующих демиелинизацию совместно с антителами к специфическим антигенам нервных волокон, цитокинами (такими как ФНО- α и интерферон- γ), компонентами комплемента, возможно включая мембраноатакующий комплекс и активированных макрофагов. Необходимы дополнительные исследования, чтобы уточнить роль каждого из этих элементов, а также последовательность, в которой они участвуют в патогенезе СГБ.

Лечение. Лечение остро развивающихся и быстро нарастающих проявлений СГБ требует поддерживающей терапии в условиях отделения интенсивной терапии, а также воздействия на иммунные механизмы развития заболевания (рис. 10.1). Больных с СГБ следует госпитализировать для тщательного наблюдения за состоянием дыхания и вегетативными функциями. Чем быстрее нарастают параличи, тем выше вероятность того, что потребуются искусственная вентиляция легких. В периоде нарастания симптомов необходимы регулярный неврологический осмотр, оценка жизненной емкости легких, поддержание проходимости дыхательных путей с регулярным отсасыванием слизи. На ранней стадии заболевания необходима постоянная настороженность, поскольку даже в отсутствие явных нарушений дыхательной и бульбарных функций небольшая аспирация может значительно усилить вегетативную дисфункцию и спровоцировать дыхательную недостаточность.

Улучшение прогноза и снижение смертности при СГБ, достигнутые в последние годы, в основном объясняются ранней госпитализацией больных в отделения интенсивной терапии. Показаниями к переводу больного в отделение интенсивной терапии и рассмотрению вопроса об интубации могут служить снижение жизненной емкости легких ниже 20 мл/кг и затруднения при удалении секрета из дыхательных путей. Цель раннего перевода заключается в том, чтобы избежать неотложной интубации в условиях тяжелой дыхательной недостаточности с резкими колебаниями артериального давления и частоты сердечных сокращений, которые могут спровоцировать дисфункцию или инфаркт миокарда. Одна из наиболее важных задач поддерживающей терапии — предупреждение и своевременное лечение легочной и мочевой инфекций, а также предупреждение тромбоза глубоких вен голени и последующей тромбоэмболии легочной артерии путем подкожного введения гепарина (5000 ЕД 2 раза в день). Необходимо также следить за питанием и функцией кишечника. Поскольку вегетативная дисфункция оказывает существенное влияние на летальность, необходим постоянный контроль за сердечной деятельностью и артериальным давлением.

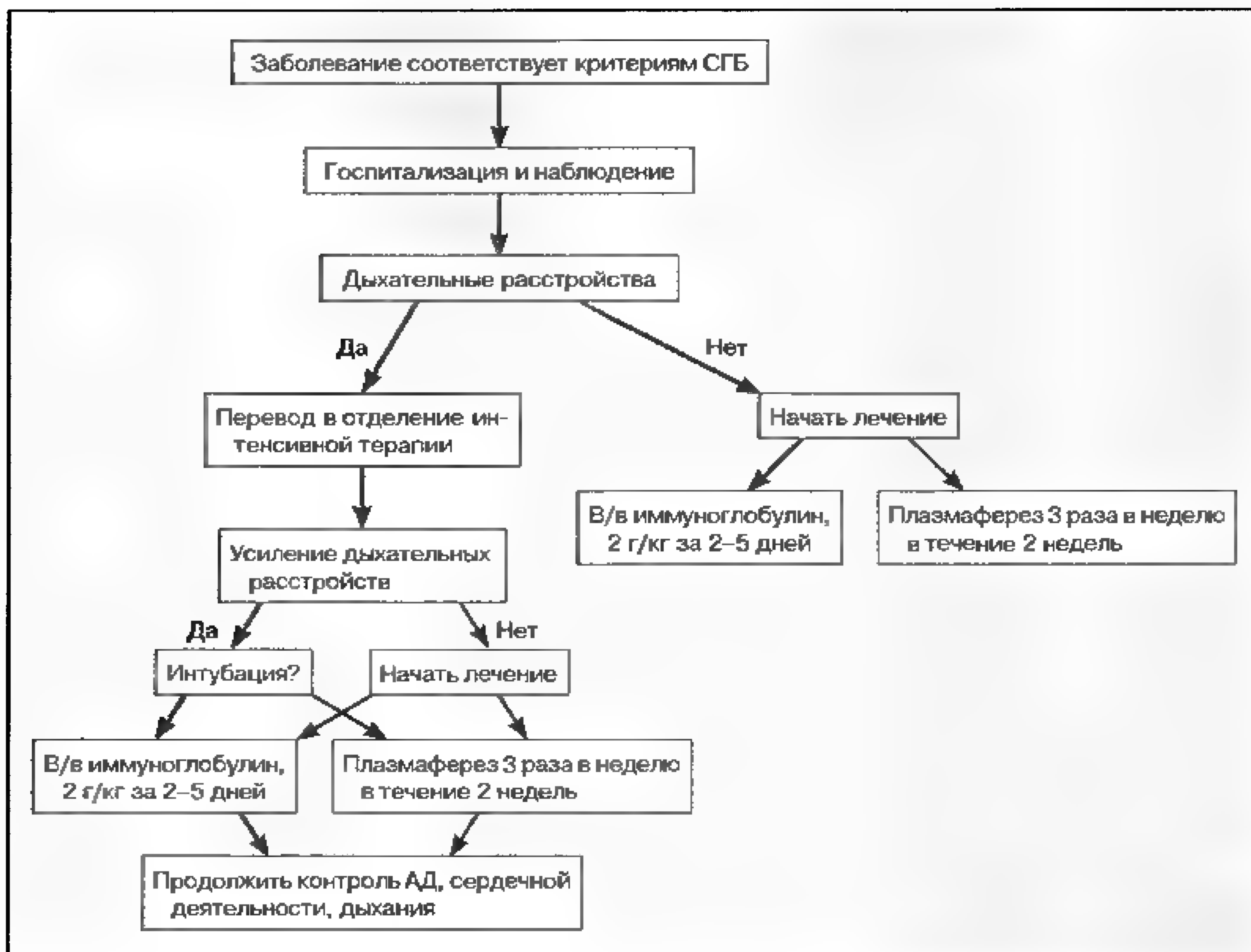


Рис. 10.1. Лечение синдрома Гийена—Барре (СГБ)

Один из важных аспектов помощи больным с СГБ в условиях отделения интенсивной терапии, который, однако, не всегда учитывается, — коррекции выраженной тревоги, которая бывает вызвана полным обездвиживанием больного на фоне сохранного интеллекта. В связи с этим важное значение имеет психологическая поддержка. Больным необходимо объяснить суть заболевания, особенности его течения, включая возможность прогрессирования, ознакомить с методами лечения на различных стадиях. Им важно разъяснить, что вероятность полного восстановления весьма высока, даже если какое-то время они будут находиться на искусственной вентиляции легких. Установление контакта с помощью движений глаз уменьшает возникающее у больных чувство изоляции от мира. По нашему опыту, введение 0,5 мг лоразепама каждые 4–6 часов эффективны при ночных галлюцинациях. Возможно также назначение 0,5 мг рисперидона или 0,25 мг оланзапина.

Практика лечения СГБ претерпела за последнее десятилетие существенные изменения. Например, была доказана эффективность плазмафереза. Хотя механизм его действия остается неизвестным, полагают, что он может быть связан с выведением антител, цитокинов, комплемента и других медиаторов иммунновоспалительной реакции. В открытом многоцентровом североамериканском исследовании, сравнивавшем исходы заболевания при применении плазмафереза и в отсутствие специального лечения, было показано, что проведение плазмафереза на протяжении

пяти дней подряд уменьшает продолжительность госпитализации и приводит к более значительному улучшению, чем в контрольной группе (Guillain-Barre Syndrome Study Group, 1985). Лечение было более эффективным, если начиналось на первой неделе заболевания. Сходные результаты были получены и French Cooperative Group, которая провела рандомизированное многоцентровое исследование и показала, что четыре сеанса плазмафереза приводят к более быстрому восстановлению у 220 больных, включенных в исследование (French Cooperative Group, 1987). Исследование этих же больных через год показало, что полное восстановление мышечной силы отмечено у 71% больных, которым проводился плазмаферез, и только у 52% больных в контрольной группе (French Cooperative Group, 1992). В следующем исследовании сравнивалась эффективность различного числа сеансов плазмафереза у 556 больных с СГБ с различной выраженностью симптомов (French Cooperative Group, 1997). У больных с легкой симптоматикой, которым проводились два сеанса плазмафереза, восстановление оказалось более значительным, чем у больных, схема лечения которых не включала плазмаферез. У больных с умеренной выраженностью симптоматики четыре сеанса плазмафереза были более эффективными, чем два сеанса плазмафереза. В то же время шесть сеансов плазмафереза по эффективности не превосходили четыре сеанса у больных как с умеренной, так и с тяжелой симптоматикой. В настоящее время в большинстве центров, специализирующихся на лечении СГБ, по-прежнему использует пять-шесть сеансов, которые проводятся на протяжении 8–10 дней, чтобы избежать стресса, связанного с ежедневным проведением этой процедуры. Обменное переливание проводят с использованием катетера Шили. Плазмаферез эффективен также и у детей с СГБ, ускоряя процесс восстановления способности к самостоятельному передвижению (Epstein et al., 1990). Хотя плазмаферез — относительно безопасная процедура, его проведение при СГБ требует особой осторожности ввиду опасности вегетативной дисфункции у больных и их склонности к развитию инфекций.

Внутривенное введение высоких доз иммуноглобулина также признано эффективным методом лечения СГБ, способным существенно уменьшать продолжительность и тяжесть заболевания. Как и в случае с плазмаферезом, механизм терапевтического действия иммуноглобулина остается неясным. Предполагают, что он может устранять патогенные антитела за счет антиидиотипических антител, блокировать Fc-компонент антител на клетках-мишенях, а также тормозить отложение комплемента, растворять иммунные комплексы, ослаблять функции лимфоцитов, нарушать продукцию или препятствовать осуществлению функций цитокинов. Иммуноглобулин назначают в суммарной дозе 2 г/кг, которую вводят на протяжении 2–5 дней. В рандомизированном исследовании, сравнивавшем эффект иммуноглобулина и плазмафереза, было показано, что при применении плазмафереза улучшение в среднем наступает через 41 день, а при применении иммуноглобулина — через 27 дней (van der Meche et al., 1992). Кроме того, у больных, которым вводился иммуноглобулин, отмечено значительно меньше осложнений и в меньшей степени требовалась искусственная вентиляция легких. Основным неблагоприятным прогностическим фактором был пожилой возраст. Последующее рандомизированное многоцентровое исследование плазмафереза и иммуноглобулина у 383 больных, которым эти методики назначались в течение первых 2 недель после появления симптомов, показало, что оба метода имеют сопоставимую эффективность, но их комбинация не имеет

существенных преимуществ перед применением каждого из методов по отдельности (Plasma Exchange/Sandoglobuliné Guillain—Barré Syndrome Trial Group, 1997).

Введение иммуноглобулина в дозе 2 г/кг в течение 2 дней оказалось эффективным и безопасным методом лечения и у детей с тяжелым СГБ (Shahar et al., 1997). Побочные эффекты были легкими и наблюдались редко. У части больных, особенно страдавших мигренью, отмечалась головная боль, которая иногда сопровождалась асептическим менингитом с плеоцитозом в цереброспинальной жидкости. Иногда также наблюдались озноб, лихорадка и миалгия, а также острое нарушение функции почек с развитием почечной недостаточности. При введении иммуноглобулина возможна анафилактическая реакция, особенно у лиц с дефицитом иммуноглобулина А (Thornton et al., 1993). Основным недостатком и иммуноглобулина, и плазмафереза — высокая стоимость. Тем не менее, он явно перевешивается эффективностью этих методов лечения, что очевидно даже в нынешнюю эпоху, заставляющую считать деньги.

Как показало двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование, проведенное на 242 больных СГБ, внутривенное введение кортикостероидов в высокой дозе (метилпреднизолон, 500 мг в день в течение 5 дней) не влияет ни на один из показателей, оценивавших исход СГБ, а также на вероятность его рецидива (Guillain—Barre Syndrome Steroid Trial Group, 1993). В последующем открытом исследовании, в ходе которого 25 больных с СГБ лечили в/в введением иммуноглобулина (0,4 г/кг/сут в течение 5 дней) и метилпреднизолона (500 мг/сут в течение 5 дней), эффект сравнивали с контрольными данными, полученными ранее при применении одного иммуноглобулина. При комбинации иммуноглобулина и метилпреднизолона восстановление происходило лучше, при этом у 76% больных к концу 4-й недели отмечено улучшение хотя бы на одну функциональную ступень — в контрольной группе аналогичная степень восстановления отмечена лишь у 53% больных (The Dutch Guillain — Barre Study Group, 1994). Это может свидетельствовать о том, что кортикостероиды все же могут играть определенную роль в лечении СГБ. Для того, чтобы прояснить этот вопрос и определить, отмечается ли существенное улучшение исхода заболевания, если к плазмаферезу или иммуноглобулину добавляют внутривенно вводимые кортикостероиды, необходимы рандомизированные клинические испытания.

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) — симметричная полиневропатия или полирадикулоневропатия, проявляющаяся слабостью мышц, снижением чувствительности и парестезиями. Обычно симптоматика нарастает на протяжении не менее 2 месяцев, при этом возможны неуклонно прогрессирующий, ступенеобразно прогрессирующий или рецидивирующий варианты течения. У некоторых больных симптоматика может нарастать вплоть до летального исхода, у других в течение длительного времени отмечается флуктуирующее течение с многочисленными обострениями и ремиссиями (Dyck et al., 1975). Слабость может наблюдаться как в проксимальных, так и в дистальных мышцах. Сухожильные

рефлексы ослабляются или выпадают. Нечасто, но возможно вовлечение черепных нервов — глазодвигательных, блоковых, отводящих. В одном из исследований, которое включало 67 больных, удовлетворявших клиническим и электрофизиологическим критериям ХВДП, у 51% из них были выявлены те или иные отклонения от классической картины ХВДП, в том числе у 10% — чисто двигательные нарушения, у 12% — синдром сенситивной атаксии, у 9% — картина множественного мононеврита, у 4% — синдром параплегии, у 16% — рецидивирующее течение с повторяющимися эпизодами, которые напоминали СГБ (Gorson et al., 1997). В этой же серии у 42% больных отмечался болевой синдром — чаще, чем в предшествующих наблюдениях. У больных с сахарным диабетом может развиваться прогрессирующая умеренно выраженная преимущественно моторная полиневропатия, вовлекающая нижние конечности, которая удовлетворяет как электрофизиологическим, так и клиническим критериям ХВДП (Stewart et al., 1996).

ХВДП относительно редко встречается в детском возрасте. В одном из исследований описано 13 больных в возрасте от 1,5 до 16 лет, у 3 из которых (23%) заболевание протекало монофазно, у 4 (30%) — в виде единичного эпизода, у 6 (46%) — с множественными обострениями (Nevo et al., 1996). У детей появлению симптомов редко предшествуют инфекции, начало чаще бывает постепенным, причем дебютным проявлением нередко бывают изменения походки (Simmons et al., 1997).

Данные дополнительных методов исследования

При ХВДП, как и при СГБ, важное диагностическое значение имеют ЭМГ, измерение скорости проведения по нервам, исследование цереброспинальной жидкости. Биохимические исследования крови помогают исключить метаболические полиневропатии, которые могут иметь сходные проявления (например, полиневропатии при сахарном диабете, уремии, поражении печени и гипотиреозе). Важно также исключить полиневропатии, связанные с ВИЧ-инфекцией и болезнью Лайма. Электрофорез белков позволяет исключить моноклональную гаммапатию, которая может возникать при миеломной болезни или моноклональной гаммапатии неясного генеза. Выявление моноклональной гаммапатии — показание для поиска остеосклеротической миеломы или изолированной плазмацитомы с помощью рентгенографии костей. Кроме того, в этом случае необходимо также исследовать мочу на моноклональный протеин, а иногда и проводить исследование костного мозга.

При ЭМГ выявляются изменения потенциалов двигательных единиц, характерные для денервации, и различной степени выраженности фибрилляции, что зависит от продолжительности и тяжести поражения. Скорость проведения по двигательным и сенсорным волокнам на верхних и нижних конечностях обычно замедляется более чем на 20% (если демиелинизирующий процесс не ограничивается только корешками спинномозговых нервов и проксимальными нервами). Могут выявляться различной степени выраженности блоки проведения и временная дисперсия суммарного мышечного потенциала действия или потенциалов действия нервных волокон. Дистальные латенции при этом заболевании обычно удлинены. Скорость проведения по проксимальным сегментам нервов замедлена в большей степени, чем по дистальным. Электрофизиологический критерий парциального блока проведения

при ХВДП состоит в более чем 20%-м падении амплитуды суммарного мышечного потенциала действия при проксимальной стимуляции нерва по сравнению с дистальной (например, в области локтя и кисти). Мультифокальная моторная невропатия рассматривается как отдельное заболевание, не связанное с ХВДП. Однако наличие парциальных блоков проведения по двигательным волокнам при ХВДП свидетельствует об определенном перекрытии клинических и электрофизиологических данных при мультифокальной моторной невропатии и ХВДП (deCarvalho et al., 1997).

При исследовании цереброспинальной жидкости уровень белка обычно превышает 0,6 г/л, а цитоз остается в норме (не более 5 клеток). Локальный синтез IgG может быть повышен. Возможно также повышение уровня Q-альбумина, что свидетельствует о повреждении гематоневрального или гематоэнцефалического барьеров.

Биопсия икроножного нерва может иметь определенное диагностическое значение, выявляя признаки воспаления и демиелинизации, а иногда и выраженный отек миелиновой оболочки. При исследовании нервных волокон могут выявляться признаки сегментарной демиелинизации, но в некоторых случаях преобладает аксональная дегенерация.

В последние годы появился ряд сообщений о способности МРТ выявлять признаки текущего воспалительного процесса при ХВДП. При МРТ плечевого сплетения выявляется симметричное увеличение интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях (Van Es et al., 1997). Резкое утолщение корешков конского хвоста может также выявляться при МРТ пояснично-крестцовой области (Schady et al., 1996). Кроме того, при ХВДП возможно утолщение нервных стволов с повышением интенсивности сигнала в режимах протонной плотности и T2 в зонах демиелинизации, установленных электрофизиологически (Kuwabara et al., 1997). Вызывает интерес факт, что при клиническом улучшении очаги поражения перестают накапливать контраст после введения гадолиния. Это свидетельствует о том, что фокальное нарушение проведения может соответствовать зонам воспалительного поражения с нарушением гематоневрального барьера.

Патогенез. Как и при СГБ, воспаление и демиелинизация корешков и проксимальных нервов свидетельствуют о том, что особенности течения заболевания и патоморфологические изменения лучше всего объясняются серией иммунных процессов. В связи с этим важное значение могут иметь Т- и В-лимфоциты, специфические антитела к невральным антигенам, активированные макрофаги, цитокины (такие как ФНО- α) и компоненты комплемента. При ХВДП, однако, иммунологический каскад изучен еще хуже, чем при СГБ. Особенно неясно, в силу каких специфических иммунологических механизмов при ХВДП наблюдается более длительное течение и реже происходят спонтанные ремиссии, чем при СГБ. Поиски ответа на этот вопрос могут привести к открытию, что СГБ и ХВДП — острый и хронический варианты одного и того же процесса, различающиеся некоторыми специфическими иммунными механизмами.

Экспериментальный аллергический неврит (ЭАН) служит доказательством важности иммунных механизмов в патогенезе ХВДП и возможной взаимосвязи острой и хронической воспалительных демиелинизирующих полирадикулоневропатий. У кроликов, иммунизированных однократной большой дозой периферического миелина, развивается ЭАН с хроническим про-

грессирующим или рецидивирующим течением. Клинические, электрофизиологические и патоморфологические характеристики этого состояния и ХВДП у человека схожи. Хотя выявлены антимиелиновые антитела, направленные специфические Т-клеточные реакции идентифицировать не удалось (Hahn, 1996). Введение крысам Lewis миелина или миелиновых белков Р2 и РО вызывает более острый вариант ЭАН, который можно перенести сингенным животным с помощью антиген (Р2 и РО) -специфических Т-клеток. Гуморальные механизмы также могут иметь некоторое значение, если антитела оказываются способными проникать через гематоневральный барьер. Нарушение гематоневрального барьера можно вызвать экспериментально введением овалбумин-специфических активированных Т-лимфоцитов с последующей интраневральной инъекцией овалбумина. Вслед за этим развивается эндоневральная перивенозная воспалительная инфильтрация Т-лимфоцитами и макрофагами с развитием блока проведения и легкой демиелинизацией, которая может быть значительно усилена одновременным введением антимиелиновых иммуноглобулинов (Harvey et al., 1995). Таким образом, в данной экспериментальной модели Т-лимфоциты накапливаются в периферических нервах, изменяют проницаемость гематоневрального барьера и, совместно с антимиелиновыми антителами, вызывают первичную демиелинизацию, причем их действие имеет дозозависимый характер.

Элементы иммунной атаки, приводящей к развитию ХВДП у человека, известны не столь хорошо, как в случае СГБ или экспериментальных моделей. При биопсии икроножного нерва у больных с ХВДП выявляется инфильтрация CD3⁺ Т-лимфоцитами в 10 из 13 случаев, Т клетки были найдены в эпиневррии в 11 из 13 случаев. Кроме того, часто обнаруживаются эндоневральные периваскулярные скопления CD68⁺ макрофагов (Schmidt et al., 1996). В отличие от СГБ, при ХВДП в ЦСЖ не повышен уровень цитокинов (Sivieriet et al., 1997), а в сыворотке — уровень цитокина ФНО- α (Melendez-Vasquez et al., 1997).

Наличие и роль доминирующей группы циркулирующих антител при ХВДП изучены хуже, чем при СГБ. Антитела к ганглиозиду GM1, относящиеся к IgM, выявляются только у 15% больных с ХВДП, причем ни у одного больного не обнаружены IgG-антитела к GM1 (Melendez-Vasquez et al., 1997). Более того, только у 10% больных с ХВДП обнаруживаются серологические признаки инфекции *C. jejuni*. IgG- и IgM-антитела к другим ганглиозидам, хондроитинсульфату, сульфатидам или белкам миелина обнаружены менее чем в 10% случаев. У нескольких больных с медленно прогрессирующим течением и электрофизиологическими признаками демиелинизации были выявлены IgM-моноклональные антитела, которые связывались с тубулином головного мозга человека (Connolly et al., 1997). Однако в более крупной серии больных с ХВДП антитела к бета-тубулину были выявлены с помощью метода иммуноблотинга только в 10,5% случаев (Manfredini et al., 1995). Таким образом, в отличие от СГБ, ХВДП не связана с какими-либо специфическими инфекциями и повышенным титром антител к аутоантигенам миелина или глюкоконъюгатам. Необходимы дополнительные исследования, чтобы выявить факторы, провоцирующие развитие ХВДП и определить последовательность патогенетических реакций, приводящую к развитию заболевания.

Лечение. Иммуносупрессивная терапия остается одним из основных методов лечения ХВДП (рис. 10.2). До недавнего времени кортикостероиды считались препаратами выбора. Их эффективность доказана в рандомизированных контролируемых испытаниях (Dyck et al., 1982). Лечение преднизолоном обычно начинают с дозы 60–80 мг/сут, которую больной принимает однократно утром на протяжении 8 недель, затем медленно дозу снижают на 10 мг в месяц и в последующем переходят на прием препарата через день. Увеличение мышечной силы обычно начинается через несколько месяцев лечения и продолжается в течение 6–8 месяцев, достигая к этому сроку максимально возможного значения. При снижении дозы или отмене кортикостероидов возможны рецидивы, требующие возвращения к более высокой дозе препа-

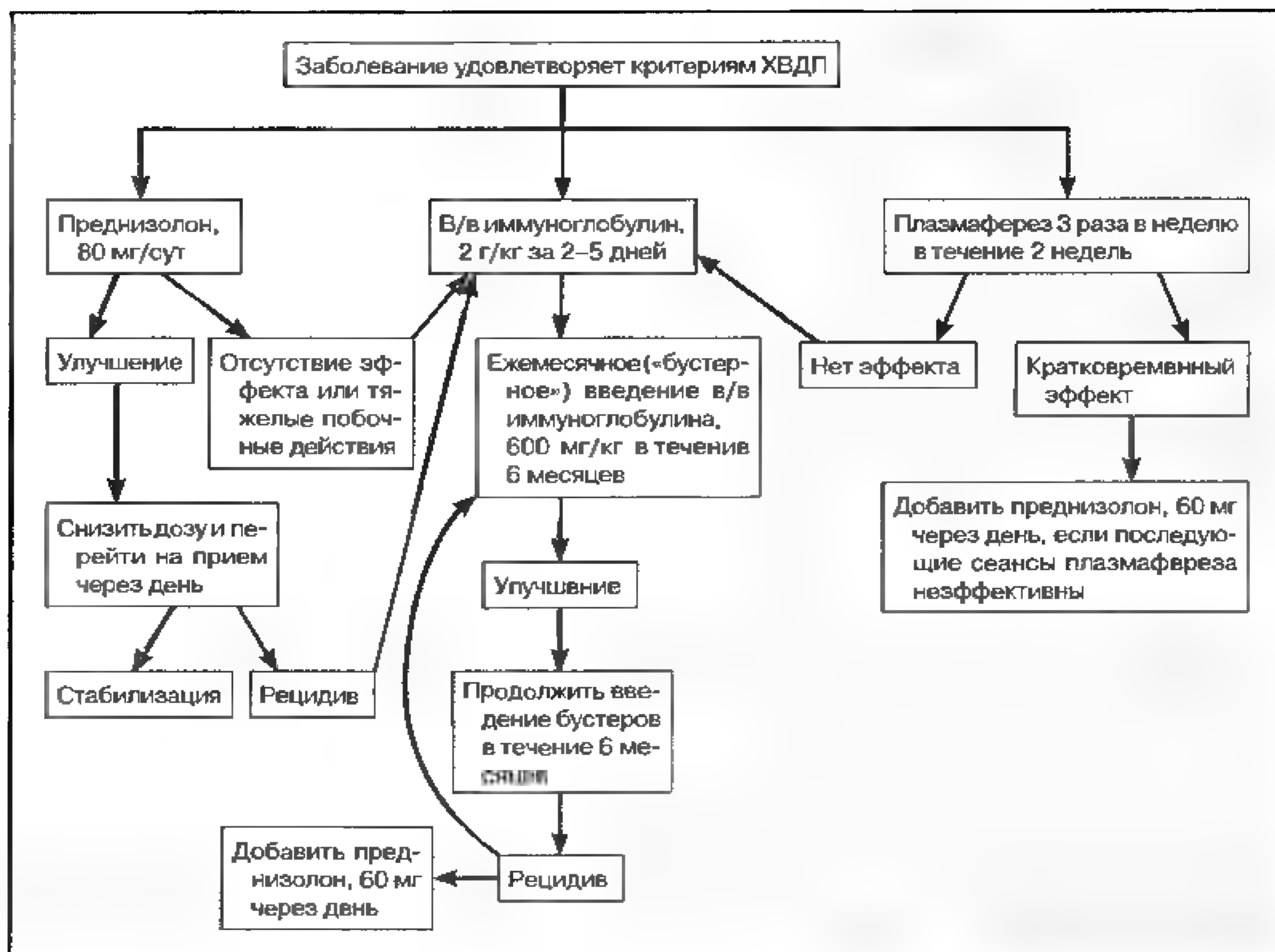


Рис. 10.2. Лечение хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ХВДП)

рата или применения другого метода лечения. Основная проблема при длительном приеме кортикостероидов — увеличение массы тела, появление кушингоидных черт, артериальной гипертензии, снижение толерантности к глюкозе, возбуждение или раздражительность, инсомния, остеопороз, асептический некроз шейки бедра, катаракты. Эти побочные эффекты могут представлять собой весьма существенную клиническую проблему, особенно если препарат приходится принимать в высокой дозе. Иногда они заставляют переходить на другой метод лечения.

При ХВДП доказана также эффективность плазмафереза. В раннем проспективном двойном слепом контролируемом исследовании плазмаферез вызывал значительное улучшение примерно у трети больных с ХВДП (Dysk et al., 1986). В недавнем двойном слепом исследовании 18 ранее не леченных больных были случайно распределены на две группы — в одной из групп в течение 4 недель проводились 10 сеансов плазмафереза, в другой эту процедуру имитировали. Результаты показали, что плазмаферез вызывал значительное улучшение по всем оцениваемым показателям у 80% больных. После окончания курса плазмафереза у 66% больных отмечен рецидив, которые регрессировали после возобновления плазмафереза по открытой процедуре (Hahn et al., 1996). Тем не менее, было отмечено, что для стабилизации эффекта необходима иммуносупрессивная терапия. У больных, не отреагировавших

на лечение плазмаферезом, оказался эффективным преднизолон. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют об эффективности плазмафереза при ХВДП. Однако это дорогостоящий метод лечения, требующий проведения многократных процедур, отдельно или в комбинации с иммуносупрессивными средствами, например, преднизолоном. Поскольку не проводилось контролируемых исследований, которые бы позволили определить оптимальную частоту сеансов плазмафереза при изолированном применении или в комбинации с преднизолоном, эмпирически разработаны различные схемы. Некоторые авторы рекомендуют проводить вначале 2–3 сеанса плазмафереза в неделю в течение 6 недель, другие рекомендуют 2 сеанса плазмафереза в неделю в течение 3 недель, а затем 1 сеанс в неделю в течение еще трех недель. После достижения улучшения по клиническим и электрофизиологическим данным лечение может быть прекращено, а больного следует осматривать 1 раз в 1–2 недели. Иногда рекомендуют не прекращать лечение, а продолжать проводить сеансы плазмафереза, но более редко. Если улучшение достигнуто, но для его поддержания необходимы частые сеансы плазмафереза, то добавление 50 мг преднизолона в день может снизить потребность в плазмаферезе. В последующем частоту сеансов плазмафереза можно снизить и перейти на прием преднизолона через день. При неэффективности плазмафереза следует рассмотреть возможность применения альтернативных иммуносупрессивных средств.

Внутривенный иммуноглобулин при ХВДП, как показали клинические исследования, столь же эффективен, как и плазмаферез (Dyck et al., 1994). В двойном слепом плацебо-контролируемом проспективном перекрестном исследовании 25 больным последовательно вводили иммуноглобулин (400 мг/кг) или плацебо в течение 5 дней подряд (Hahn et al., 1996). При применении иммуноглобулина все оцениваемые показатели были достоверно лучше, чем при применении плацебо. Отмечено также, что эффект иммуноглобулина был выше у больных с длительностью заболевания, не превышавшей 1 год. У 10 больных с рецидивирующим течением ХВДП, отреагировавших на иммуноглобулин, улучшение зрения сохранялось в среднем около 6 недель. В этом случае у всех 10 больных эффект удалось сохранить и стабилизировать с помощью пульс-терапии иммуноглобулином, который вводили в дозе 1 г/кг. Таким образом, эффективность иммуноглобулина при ХВДП примерно соответствует эффективности плазмафереза. Как уже указывалось, иммуноглобулин — дорогостоящее средство, но его побочные эффекты относительно легки. В одном из исследований была предпринята попытка сравнить у 67 больных с ХВДП все три метода лечения. В результате оказалось, что плазмаферез, внутривенный иммуноглобулин и кортикостероиды вызывали улучшение примерно с одинаковой частотой (Gorson et al., 1997), однако более значительное функциональное улучшение было отмечено при применении плазмафереза. Из 26 больных, не отреагировавших на первоначальное лечение, 9 больных (35%) отметили улучшение при применении альтернативного метода лечения, а из 11, которые требовали применения третьего метода лечения, улучшение отмечено только у 3 больных (27%). В целом в этой серии 66% больных положительно отреагировали на один из трех основных методов лечения ХВДП. Как и при СГБ, существует потребность в оценке эффективности различных комбинаций трех основных методов лечения в проспективном контролируемом клиническом исследовании.

ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ

Нервно-мышечное соединение — мишень для целого ряда заболеваний, характеризующихся нарушением передачи возбуждения с нерва на мышцу. Некоторые из этих заболеваний нарушают функционирование постсинаптических механизмов и *ацетилхолиновых реценторов (АХР)*. В результате недостаточности АХР нарушается сопряжение между высвобождением нейромедиатора и развитием мышечного потенциала действия, вызывающим мышечное сокращение. Миастения — наиболее демонстративный пример такого постсинаптического заболевания. Нервно-мышечная передача может нарушаться и при поражении пресинаптических терминалей, которое препятствует высвобождению *ацетилхолина (АХ)* и таким образом делает невозможным его взаимодействие с АХР, инициирующее мышечное сокращение. Миастенический синдром Ламберта—Итона — наиболее известный пример такого пресинаптического заболевания. Независимо от того, является ли патология пресинаптической или постсинаптической, она приводит к мышечной слабости при сохранной чувствительности. Причиной нарушения нервно-мышечной передачи чаще всего являются аутоиммунные заболевания, обычно поддающиеся лечению иммуносупрессивными средствами.

Миастения

Миастения (*Myasthenia gravis*) — приобретенное аутоиммунное заболевание, проявляющееся слабостью и патологической утомляемостью скелетных мышц. Заболеваемость миастенией составляет менее 1 случая на 100 000 населения в год, а распространенность — от 10 до 15 случаев на 100 000 населения (Sorensen, Holm, 1989; Oosterhuis, 1989). Миастения особенно часто встречается у молодых женщин и мужчин старше 50 лет (Grob et al., 1981).

Клинически заболевание проявляется слабостью и патологической утомляемостью мышц, выраженность которых может существенно колебаться на протяжении дня и ото дня ко дню. Слабость обычно нарастает во второй половине дня и при физической нагрузке и уменьшается после отдыха. Первоначально часто вовлекаются наружные мышцы глаз и мышцы век, что вызывает двоение и птоз. Обычно симптомы симметричны. У относительной небольшой части больных (10–15%) заболевание вовлекает только мышцы глаз, но чаще симптоматика со временем постепенно генерализуется. При этом вовлекаются мышцы конечностей, особенно их проксимальных отделов (например, подвздошно-поясничная и дельтовидная мышцы). Вовлекаются также трехглавая мышца плеча, сгибатели и разгибатели пальцев. При слабости мышц глотки и гортани возможны затруднения при глотании, приступы удушья, аспирация пищи и секрета дыхательных путей. Основная опасность заболевания связана со слабостью дыхательных мышц, которая может привести к недостаточности дыхания и в тяжелых случаях — к миастеническому кризу. Ухудшение может быть спровоцировано эмоциональным стрессом, инфекциями, изменениями гормонального статуса (особенно гипотиреозом или тиреотоксикозом), различными препаратами, такими как антибиотики-аминогликозиды, антиаритмические средства, диуретики, соли магния, бета-адреноблокаторы.

Преходящая неонатальная миастения, характеризующаяся нарушением сосания, слабостью крика, расстройством глотания и дыхания, развивается у 12% новорожденных, родившихся от матерей, страдающих миастенией (Namba et al., 1970). Симптомы обычно проявляются уже в первые несколько часов после рождения и могут сохраняться от нескольких недель до 2 месяцев, позднее не возобновляясь. Корреляция между тяжестью заболевания у матери и ребенка обычно отсутствует, несмотря на то, что неонатальная миастения, вероятнее всего, вызвана переходом антител к АХР через плаценту. Миастения у детей, в том числе раннего возраста, может представлять собой также спорадическое приобретенное аутоиммунное заболевание, аналогичное тому, что возникает у взрослых. При рождении, в раннем детском возрасте, у детей более позднего возраста, а также у взрослых может проявляться и врожденный миастенический синдром, который связан с генетически детерминированными аномалиями пресинаптических или постсинаптических структур, нарушающих нервно-мышечную передачу. Эти состояния обычно наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Степень генерализации мышечной слабости при различных синдромах бывает вариабельной: в одних случаях она проявляется лишь диплопией и птозом, в других бывает более диффузной (Engel et al., 1994).

Данные дополнительных методов исследования

Важное значение для диагностики миастении имеют фармакологические пробы, основанные на введении средств, которые блокируют фермент *ацетилхолинэстеразу* (АХЭ), катализирующую распад АХ. Эти средства способны уменьшать выраженность симптомов миастении. Эдрофоний (тензилон) — короткодействующий ингибитор АХЭ, который при внутривенном введении увеличивает силу мышц, предварительно ослабленных за счет нагрузки во время осмотра (например, мышцы, поднимающая верхнее веко, дельтовидной или подвздошно-поясничной мышцы). Первоначально вводят 2 мг эдрофония и проверяют мышечную силу через 1 минуту. При отсутствии улучшения препарат может быть дополнительно введен в дозе 3 мг, затем 5 мг. У некоторых больных, гиперчувствительных к небольшим дозам эдрофония, препарат может спровоцировать респираторный криз. В связи с этим при проведении теста следует иметь поблизости дыхательный аппарат на случай неотложной ситуации. Положительный эффект эдрофония обычно сохраняется только несколько минут. Позитивные результаты теста свидетельствуют в пользу диагноза миастении, хотя и не специфичны для этого заболевания, так как возможны у больных с периферическими невропатиями, поражениями ствола мозга, БАС и полиомиелитом.

Определенное диагностическое значение при миастении имеет и ЭМГ. У большинства больных с генерализованной формой миастении при ритмичной стимуляции с частотой 3 Гц происходит снижение (декремент) амплитуды М-ответа более чем на 10%. Эта затухающая реакция является следствием сужения безопасного диапазона нервно-мышечной передачи и объясняется снижением численности АХР на мышечной мембране, расширением синаптической щели, снижением количества высвобождаемого АХ после первых 5–10 низкочастотных стимулов. При исследовании двух и более дистальных мышц и двух и более проксимальных мышц у 95% больных миастенией выявляется специфическая реакция по крайней мере в одной

мышце (Ozdemir et al., 1976). Однако если исследуется только одна мышца, то вероятность обнаружить декремент М-ответа составляет лишь 50%. При исследовании проксимальных мышц вероятность обнаружить эту реакцию выше, чем при исследовании дистальных мышц. У больных с глазной формой миастении существенный декремент М-ответа обнаруживается менее, чем в половине случаев. Регистрация ЭМГ отдельных волокон также бывает полезной в выявлении патологии нервно-мышечной передачи. При миастении оказывается удлинением средний интервал между потенциалами двух волокон. Этот признак не специфичен для миастении, но может указывать на патологию нервно-мышечного соединения, что бывает важно в тех случаях, когда диагноз вызывает сомнения.

У 80% больных с приобретенной аутоиммунной миастенией в сыворотке выявляются антитела к АХР (Tindall et al., 1981), но более чем у половины больных с глазной формой миастении они отсутствуют. При генерализованной форме миастении титр антител обычно выше, чем при глазной форме. Антитела к АХР могут связываться с различными участками рецепторов, но большинство из них направлено против участка альфа-субъединицы, обозначаемого как основной иммуногенный регион (Tzartos et al., 1988) и расположенного вне зоны связывания рецептора с АХ. Хотя функциональные свойства антител к основному иммуногенному региону АХР хорошо изучены, ни одна из характеристик антител не коррелирует с клиническим статусом или продолжительностью заболевания (Tzartos et al., 1982). Как правило, плохо коррелирует с тяжестью миастении и титр антител к АХР. Тем не менее на фоне улучшения состояния больного после иммуносупрессивной терапии отмечается стойкое снижение титра антител к АХР (Oosterhuis et al., 1983). При миастении выявляются и антитела, которые связываются непосредственно с поперечно-полосатыми мышцами, особенно у больных с тимомой. В одном из исследований было показано, что подобные антитела выявляются у 84% больных с тимомой (Limburg et al., 1983).

Патогенез. Миастения — классический пример аутоиммунного заболевания, опосредованного аутоантителами и зависящего от функции Т-клеток. Основные физиологические и морфологические изменения при миастении локализованы в нервно-мышечном соединении и прежде всего зависят от антител к АХР, которые снижают численность АХР на мышечной постсинаптической мембране. По данным иммуноэлектронной микроскопии, при миастении в нервно-мышечном соединении откладываются IgG и комплемент (Engel et al., 1977).

В экстрактах мышц при миастении IgG обнаруживаются в комплексе с АХР. При этом численность АХР снижается (Fambrough et al., 1973), архитектура постсинаптической мембраны существенно упрощается и уменьшается способность мембраны встраивать в себя новые АХР (Engel et al., 1981). Эти изменения могут быть вызваны либо изменением конформации (интернализацией) и деградацией рецепторов, под действием антител (антигенная модуляция), либо повреждением структуры постсинаптической мембраны под влиянием антител и комплемента. Полученные данные показывают, что причиной нарушения нервно-мышечной передачи могут быть оба процесса. При миастении в области нервно-мышечного соединения обнаруживается мембраноатакующий комплекс комплемента, причем везикулы, содержащие мембраноатакующий комплекс, располагаются в расширенной синаптической щели (Sahashi et al., 1980; Engel et al., 1981). В результате этого перманентного процесса снижается численность АХР и деградирует структура области нервно-мышечного соединения. Снижение чис-

ленности АХР может быть также связано с формированием под влиянием антител поперечных сшивок между АХР, вслед за которым происходит их интернализация и деградация (Fumagalli et al., 1982; Stanley, Drachman, 1978). Таким образом, причиной нарушения нервно-мышечной передачи при миастении может быть сочетание антигенной модуляции и повреждения, опосредованного комплементом. Возможность пассивного переноса миастении от человека к мышам свидетельствует о важной роли гуморальных механизмов в патогенезе миастении, показывая, что антитела сами по себе могут нарушать функционирование нервно-мышечного соединения (Toyka et al., 1977).

Факторы, запускающие продукцию антител к АХР, остаются неизвестными. Выявление общих эпитопов у АХР человека и ряда бактериальных и вирусных антигенов свидетельствует о возможной роли молекулярной мимикрии (Stefannson et al., 1986; Schwimbeck et al., 1989). Однако при миастении выявляются поликлональные антитела (Tzartos et al., 1982), а попытки изолировать вирус или выявить специфичность антител по отношению к тем или иным бактериальным антигенам оказались безуспешными. Таким образом, предположение о молекулярной мимикрии с одиночным эпитопом не в состоянии объяснить особенности иммунологических изменений при миастении. Известно, что продукция антител к АХР требует наличия как CD4⁺-лимфоцитов (Т-хелперов), так и В-лимфоцитов (Hohlfeld et al., 1986). Экспериментальные модели миастении свидетельствуют о том, что патологический иммунный процесс инициируется презентацией АХР Т-лимфоцитам (Lennon et al., 1976). Не вызывает сомнений вовлечение тимуса в патогенез миастении. У 70% больных с миастенией обнаруживается гиперплазия тимуса с наличием в железе зародышевых центров, а у 15% к моменту установления диагноза или позднее обнаруживается тимомы (Castleman, 1966). Таким образом, можно полагать, что первые процессы, ведущие к развитию миастении, происходят в измененной микросреде тимуса. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, каким образом в тимусе оказываются антигены АХР (возможно, их источником служат миоидные клетки тимуса), а также каким образом тимус способствует взаимодействию Т- и В-клеток, приводящему к продукции антител к АХР. При миастении не выявлено какого-либо одного доминирующего эпитопа АХР, против которого запускается иммунная реакция, а также соответствующего типа Т-клеток. Этот факт, а также способность эпитопов АХР стимулировать Т-клетки, как в норме, так и при миастении, свидетельствуют о возможной роли дефекта иммуносупрессии в инициации иммунопатологических процессов при миастении.

Лечение. Лечение миастении включает симптоматическую терапию с использованием ингибиторов АХЭ, а также терапию, направленную на изменение естественного течения заболевания (тимэктомия, иммуносупрессия кортикостероидами, азатиоприном и/или циклоспорином, плазмаферез, внутривенный иммуноглобулин) (рис. 10.3). Хотя знание патогенеза миастении, несомненно, помогает объяснить положительный эффект указанных методов лечения, к сожалению, не проведены крупные двойные слепые контролируемые исследования, результаты которых помогли бы определить, какой метод лечения наиболее целесообразен у определенного больного в данное конкретное время. В результате разные специалисты рекомендуют неодинаковые схемы лечения.

Антихолинэстеразные препараты могут увеличить мышечную силу, удлиняя период полужизни АХР в нервно-мышечном синапсе, что повышает вероятность того, что нейромедиатор сумеет преодолеть расширенную синаптическую щель и вступить во взаимодействие с АХР на мышечной мембране, численность которых снижена. Из ингибиторов АХЭ наиболее широко применяется пиридостигмин. Лечение обычно начинают с дозы 60 мг, которую назначают до 4–6 раз в день. Выпускается лекарственная форма пиридостигмина с замедленным высвобождением, содержащая 180 мг

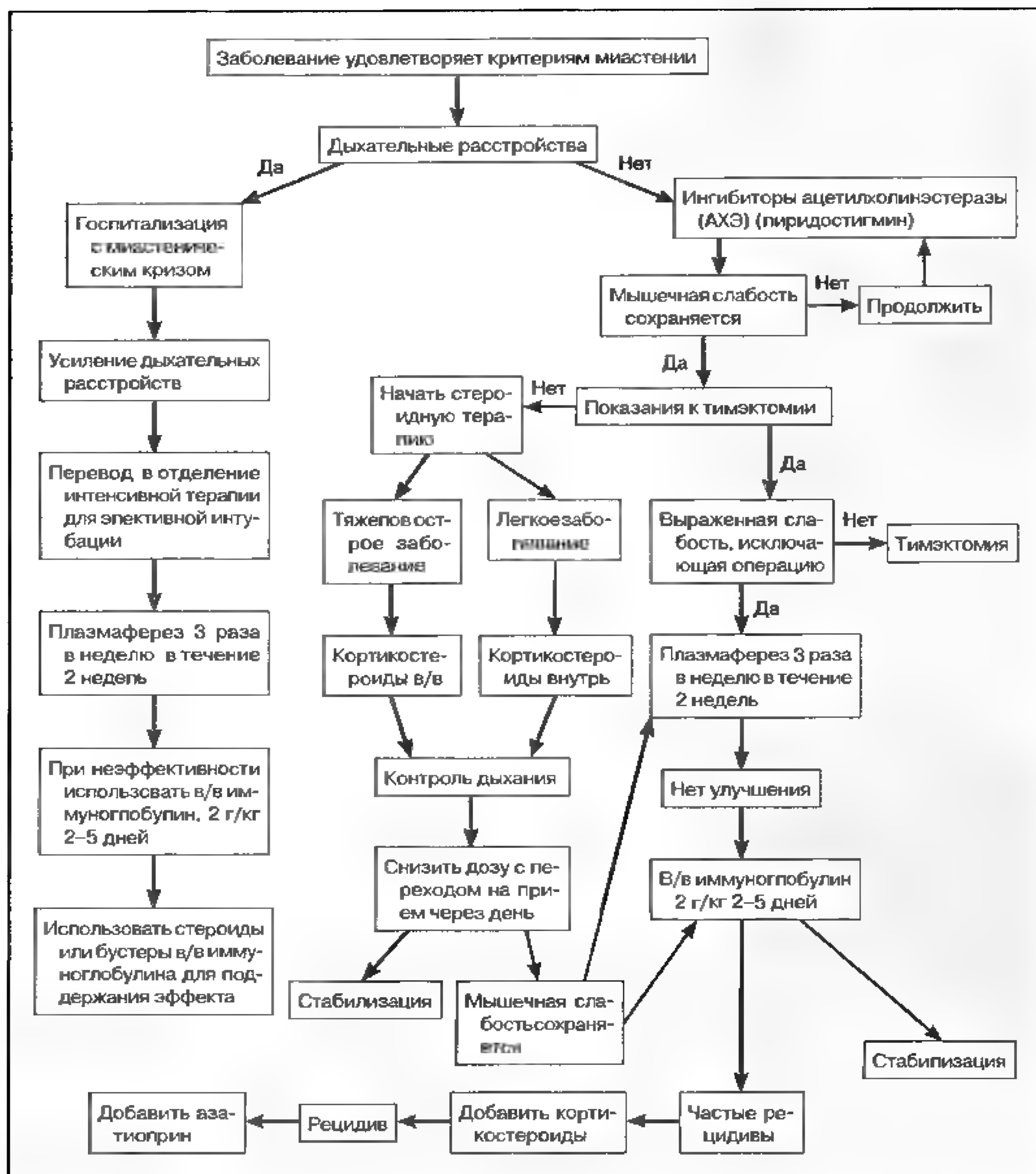


Рис. 10.3. Лечение миастении

препарата и обычно назначаемая перед сном — чтобы поддержать мышечную силу в ранние утренние часы и позволить больному проглотить утреннюю дозу препарата. Фармакологическое действие дозы в 60 мг начинается через 30–60 мин и достигает пика через 2–3 ч, а затем ослабляется в течение 2–3 ч. Чувствительность мышц к препарату переменна, в связи с этим для усиления их силы дозу и частоту приема препарата приходится увеличивать. Однако необходимость принимать препарат в дозе, превышающей 120 мг, чаще, чем каждые 3 ч, возникает редко. Важно заметить, что при

увеличении дозы ингибитора АХЭ в некоторых мышцах сила может увеличиваться, тогда как в других — снижаться. В период лечения необходимо тщательно следить за тем, чтобы улучшение функции определенных групп мышц не сопровождалось ухудшением функции дыхания, которую следует особенно тщательно контролировать. Побочные эффекты ингибиторов АХЭ включают диарею, болезненные спазмы, усиленную бронхиальную секрецию, большинство из которых легко поддается коррекции. Поскольку ингибиторы АХЭ обеспечивают только симптоматическое улучшение, их часто сочетают с иммуносупрессивной терапией, которая влияет на течение заболевания.

Кортикостероиды, несомненно, оказывают положительный эффект при миастении, однако среди специалистов нет единого мнения об оптимальной схеме их применения. Терапевтический эффект кортикостероидов, вероятно, связан с их влиянием на иммунные процессы, однако специфические механизмы их действия при миастении остаются неясными. Как и при других аутоиммунных заболеваниях, начиная лечение с высоких доз кортикостероидов, можно получить более быстрый эффект, чем назначая более низкие дозы. Побочные эффекты являются основным фактором, ограничивающим продолжительность кортикостероидной терапии (Sghirlanzoni et al., 1984). В число этих побочных эффектов входят сахарный диабет, язва желудка, артериальная гипертензия, увеличение массы тела, задержка жидкости, асептический некроз костей, остеопороз, катаракты. Опасения также вызывает возможность рецидивирующих инфекций, которые нередко возникают при использовании любых схем лечения. Если у больного уже до лечения выявляется одно из указанных состояний (например, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка), то кортикостероиды противопоказаны.

Применение кортикостероидов при миастении сопряжено с особым риском, поскольку их высокие дозы могут спровоцировать быстрое нарастание слабости, особенно дыхательных мышц. В зависимости от дозы и способа введения препарата это осложнение может возникать через 4–7 дней после начала лечения. Следовательно, высокие дозы кортикостероидов можно назначать только при возможности тщательного контроля за состоянием больного. При выраженной слабости орофарингеальных или дыхательных мышц обычно показана госпитализация для того, чтобы обеспечить контроль за неврологическим статусом, дыхательной функцией и реакцией на лечение. При тяжелой генерализованной миастении у больных с нарушением глотания и легкой или умеренно выраженной дыхательной недостаточностью в отсутствие противопоказаний можно прибегнуть к внутривенному введению высоких доз метилпреднизолона (1000 мг/сут в течение 5 дней) при тщательном контроле за сахаром крови, артериальным давлением, функцией дыхания. Одновременно следует назначить препараты кальция и антагонисты H_2 -рецепторов. При ухудшении дыхательной функции больного следует перевести в отделение интенсивной терапии и рассмотреть вопрос о применении других методов иммунотерапии, таких как плазмаферез и в/в введения иммуноглобулина. При уменьшении симптомов больного переводят на преднизолон, назначаемый внутрь через день. В некоторых центрах успешно вводят метилпреднизолон в/в по несколько иным схемам (Arsura et al., 1985).

При легкой слабости больных можно лечить амбулаторно, при этом вначале преднизолон назначают в дозе 60 мг/сут ежедневно, а спустя несколько недель постепенно переходят на прием препарата через день. В последующем дозу преднизолона

снижают на 10 мг в месяц до минимальной дозы, обеспечивающей поддержание клинического эффекта. Обычно поддерживающая доза составляет 15–20 мг через день. Однако даже при приеме дозы 60 мг/сут у некоторых больных внезапно нарастает слабость. В связи с этим некоторые специалисты начинают лечение с дозы 20 мг/сут, а затем еженедельно повышают дозу на 10 мг до достижения дозы 60 мг/сут. После чего постепенно переходят на прием препарата через день. Медленно наращивая дозу кортикостероида, можно избежать внезапного ухудшения дыхательной функции, однако при использовании этой схемы терапевтический эффект развивается более медленно, а вероятность появления других побочных эффектов не уменьшается. Необходимость постепенного снижения дозы кортикостероида продиктована стремлением сбалансировать клиническое улучшение в виде увеличения мышечной силы с нарастающим риском побочных эффектов. Однако при слишком быстром снижении дозы кортикостероидов возможно нарастание симптоматики миастении.

Азатиоприн в дозе 2–3 мг/кг/сут оказывает положительный эффект у значительной части (70–90%) больных с миастенией (Mantegazza et al., 1988). Как показывают клинические испытания, эффективность монотерапии преднизолоном или азатиоприном, а также их комбинации существенно не отличается. Однако в тяжелых случаях при резистентности к преднизолону эффект может принести комбинация преднизолона и азатиоприна (Gajdos et al., 1993). К недостаткам азатиоприна следует отнести медленное развитие клинического эффекта (он наступает лишь через 3–6 месяцев). Лечение азатиоприном обычно начинают с дозы 50 мг/сут, затем ее повышают на 50 мг каждые 3 дня до достижения суточной дозы 150–200 мг. Особое внимание следует уделить возможности развития гематологических осложнений и поражения печени. Раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт можно ослабить, если принимать азатиоприн дробно после еды. Возможность мутагенного эффекта исключает применение азатиоприна у фертильных женщин. Применение азатиоприна ограничивает также его относительно высокая стоимость.

По некоторым данным (Tindall et al., 1987), циклоспорин вызывает существенное улучшение у больных миастенией, ранее не лечившихся иммуносупрессивными средствами. Лечение циклоспорином начинают с дозы 5 мг/кг/сут, которую назначают в 2 приема с интервалом в 12 часов под контролем уровня препарата в сыворотке. Применение циклоспорины ограничивают его высокая стоимость и возможные побочные эффекты, в том числе токсическое действие на почки и печень, артериальная гипертензия, которые, однако, можно скорректировать снижением дозы препарата. Однако из-за высокой стоимости и опасности побочных эффектов большинство клиницистов не считает циклоспорин препаратом выбора при миастении.

Плазмаферез показан, главным образом, при внезапном нарастании симптомов миастении, при необходимости увеличить мышечную силу в процессе подготовки к оперативному вмешательству, при развитии побочных эффектов кортикостероидов, а также при неэффективности других методов лечения. Плазмаферез вызывает улучшение, которое может сохраняться всего несколько дней, но иногда длится много недель. Чаще всего проводят 6 сеансов с заменой 2 л на протяжении 9 дней. После процедуры во избежание рикошетного усиления симптомов назначают ежедневно 30 мг преднизолона и 100 мг циклофосфамида. После окончания курса плазмафереза схему приема преднизолона меняют — больной через день чередует дозы 50 мг и 10 мг препарата, циклофосфамид назначают на 1 месяц, а затем отменяют. Комбинация

плазмафереза с двумя указанными иммуносупрессивными средствами позволяет удлинить его обычно ограниченный во времени эффект на несколько месяцев. В результате у многих больных, которых лечат по этой схеме, потребность в повторении плазмафереза возникает не ранее чем через 1 год. Побочные реакции при применении этой схемы обычно минимальны. Применение плазмафереза ограничивают главным образом высокая стоимость и возможные осложнения, такие как боль и инфекции, связанные с наложением шунта для обеспечения доступа к сосудистому руслу.

При миастении с успехом применяется и внутривенный иммуноглобулин. В среднем эффект иммуноглобулина проявляется через несколько дней и сохраняется в течение нескольких недель, однако реакция у разных больных весьма вариабельна. При наличии противопоказаний к применению кортикостероидов и плазмафереза, в/в введение иммуноглобулина может быть методом выбора. При миастении иммуноглобулин назначают в той же дозе, что и при других нервно-мышечных заболеваниях, а именно 2 г/кг. Ее вводят в/в в несколько приемов на протяжении 2–5 дней. Для поддержания эффекта прибегают к «пульс-терапии» с внутривенным введением 600 мг/кг иммуноглобулина 1 раз в месяц. Хотя механизм действия иммуноглобулина при миастении точно не известен, по-видимому, он тот же, что и при других заболеваниях: благодаря наличию антиидиотипических антител, блокирующих Fc-компоненты антител, иммуноглобулин предупреждает отложение комплемента, развитие иммунной реакции и продукцию цитокинов. Побочные эффекты иммуноглобулина — озноб, головная боль, лихорадка — описаны ранее. Основным фактором, ограничивающим применение в/в иммуноглобулина, — высокая стоимость. В одном из недавних исследований 87 больных миастенией с ухудшением симптоматики были рандомизированы на две группы, которых лечили соответственно тремя сеансами плазмафереза или в/в иммуноглобулином (400 мг/кг) в течение 3–5 дней. Эффект отмечен при применении и того, и другого метода, однако при использовании иммуноглобулина несколько реже наблюдались побочные эффекты (Gajdos et al., 1997). Выборка в этом исследовании была довольно мала, в связи с этим необходимы более масштабные, правильно организованные контролируемые испытания, чтобы сравнить эффективность плазмафереза и в/в иммуноглобулина и определить оптимальную схему их применения.

Тимэктомия, несомненно, также оказывает положительное действие при миастении. Ее эффект продолжает нарастать даже спустя 7–10 лет после операции, при этом частота ремиссии составляет примерно 50% (Penn et al., 1981; Papatestas et al., 1987). Улучшение отмечается как у мужчин, так и у женщин и бывает длительным. У женщин с ранним началом заболевания, гиперплазией вилочковой железы, высоким титром антител к АХР эффект проявляется раньше, однако он не всегда бывает более значительным. У больных старше 60 лет функционирующая ткань тимуса имеет весьма ограниченные размеры, в связи с этим эффективность тимэктомии может быть ниже (Lanska, 1990). Оптимальная подготовка к операции больных с выраженной слабостью может требовать предварительного проведения плазмафереза или назначения иммуносупрессивной терапии. В руках опытного хирурга чрезгрудинный трансторакальный доступ создает наилучшие условия для максимального удаления ткани тимуса. Послеоперационное лечение, проводимое в условиях отделения интенсивной терапии опытными специалистами, обеспечивает хороший конечный результат. Наличие тимомы в переднем средостении, выявляемой при компьютер-

ной томографии, требует хирургического вмешательства (Morgenthaler et al., 1993). В послеоперационном периоде чувствительность больных к ингибиторам АХЭ резко повышается, в связи с этим необходима осторожность при применении этих средств в первые 24–36 часов после операции.

Развитие миастенического криза с нарушением дыхания и глотания требует экстренной госпитализации. Уменьшение жизненной емкости легких ниже 2 л — показание для перевода в отделение интенсивной терапии, имеющего опыт в лечении дыхательной недостаточности. При дальнейшем ухудшении функции дыхания и уменьшении жизненной емкости легких ниже 1 л или 25% от должной величины показаны интубация и искусственная вентиляция легких. Особое внимание необходимо также обратить на водно-электролитный баланс и возможное развитие инфекции. В условиях отделения интенсивной терапии в отсутствие инфекции показано применение плазмафереза для ускорения восстановления. При наличии инфекции предпочтительно применение в/в иммуноглобулина в сочетании с адекватной антибактериальной терапией. Хотя иммуносупрессивная терапия также может быть эффективна, более важным фактором, определяющим исход криза, является, по-видимому, адекватная поддерживающая и прежде всего дыхательная терапия, проводимая опытными специалистами. В настоящее время прогноз для больных миастенией драматически улучшился, и более чем 90% из них получают возможность возвратиться к полноценной продуктивной жизни.

Миастенический синдром Ламберта—Итона

Миастенический синдром Ламберта—Итона (МСЛИ) характеризуется слабостью и утомляемостью мышц при нагрузке, которые наиболее выражены в проксимальном отделе нижних конечностей и туловище и иногда сопровождаются миалгиями (Eaton et al., 1957). Вовлечение верхних конечностей и наружных мышц глаз при МСЛИ наблюдается реже, чем при миастении. Больным с МСЛИ бывает особенно трудно встать из положения сидя или лежа. Однако кратковременное максимально возможное произвольное напряжение мышц временно улучшает их функцию. Хотя выраженная слабость дыхательных мышц при МСЛИ наблюдается редко, распознавание этого осложнения, которое иногда бывает основным проявлением синдрома, может спасти больному жизнь (Nicolle et al., 1996). У большинства больных с МСЛИ развивается вегетативная дисфункция, которая проявляется уменьшением слюноотделения, потоотделения, утратой реакций зрачков на свет, ортостатической гипотензией и импотенцией (Rubenstein et al., 1979). У большинства больных ослабевают или выпадают глубокие сухожильные рефлексy, однако они могут на короткое время нормализоваться после непродолжительного максимального напряжения мышц, по сухожилию которых наносят удар при вызывании рефлекса.

МСЛИ чаще возникает у мужчин, чем у женщин (O'Neill et al., 1988). Примерно у двух третей больных, особенно у мужчин старше 40 лет, МСЛИ возникает на фоне злокачественного новообразования. Примерно у 80% из них обнаруживается мелкоклеточный рак легких, проявления которого могут быть явными к моменту диагностики МСЛИ, но иногда становятся заметными лишь спустя несколько лет. Реже МСЛИ возникает вне связи со злокачественными новообразованиями.

Идиопатический вариант МСЛИ может возникать в любом возрасте, чаще у женщин, и сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями, в том числе патологией щитовидной железы, ювенильным сахарным диабетом и миастенией (Gutmann et al., 1972; Newsom-Davis et al., 1991). МСЛИ обычно легко отличить от миастении по распределению мышечной слабости. В то же время симптомы МСЛИ способны имитировать моторную полиневропатию и даже болезнь двигательных нейронов. Для подтверждения диагноза и исключения других нервно-мышечных заболеваний часто необходимы дополнительные методы исследования.

Данные дополнительных методов исследований

В диагностике МСЛИ особенно полезна ЭМГ. Кратковременному увеличению силы мышц после их максимальной нагрузки при ЭМГ соответствует увеличение М-ответа при максимальном произвольном усилии (Lambert et al., 1961). Амплитуда М-ответа при раздражении нерва одиночными супрамаксимальными стимулами обычно уменьшена, что соответствует сниженному высвобождению АХ, недостаточному для генерации потенциалов действия во многих нервно-мышечных синапсах. Однако после максимального произвольного напряжения мышц амплитуда М-ответа увеличивается на период 10–20 с, что отражает усиление высвобождения АХ. При стимуляции с частотой превышающей 10 Гц в течение 5–10 с происходит временное увеличение амплитуды М-ответа. Стимуляция с частотой 2–3 Гц может вызвать декремент со снижением амплитуды М-ответа, тогда как после нагрузки происходит восстановление и увеличение амплитуды М-ответа на 10–300%. При игольчатой ЭМГ регистрируются низкоамплитудные кратковременные потенциалы двигательных единиц и вариабельно увеличенные полифазные потенциалы. При ЭМГ отдельных волокон средний межпотенциальный интервал может быть увеличен даже в клинически интактных мышцах, что отражает нарушение нервно-мышечной передачи. Изменения ЭМГ после максимальной нагрузки и стимуляции помогают отличить МСЛИ от моторной полиневропатии, болезни двигательных нейронов и миастении.

Исследование биоптата мышц при МСЛИ обычно не выявляет патологии, но иногда обнаруживаются неспецифические изменения, например, атрофия волокон 2-го типа. Несмотря на то, что имеющиеся данные указывают на важную роль нарушения нервно-мышечной передачи, прежде всего на уровне пресинаптических окончаний, обычная электронная микроскопия обычно не выявляет изменений. Только усовершенствованный метод электронной микроскопии с замораживанием и скалыванием выявляет специфические изменения (Engel et al., 1982), но этот метод обычно не используется в клинических лабораториях.

Патогенез. Экспериментальные данные указывают на то, что нарушение нервно-мышечной передачи и слабость мышц при МСЛИ связаны со снижением высвобождения АХ из окончаний двигательных волокон. Предполагают, что патологический процесс запускается аутоиммунными механизмами, прежде всего антителами против потенциал-зависимых кальциевых каналов или связанных с ними белков, которые изменяют морфологию мембраны, численность кальциевых каналов или ток кальция по этим каналам.

Предположение о роли иммунных механизмов в патогенезе МСЛИ первоначально было сделано на основе клинических наблюдений. На это указывали нередкое сочетание МСЛИ с аутоиммунными заболеваниями (у больных, не страдающих злокачественными новообразованиями) или важность иммунных механизмов в патогенезе паранеопластических синдромов (у больных со злокачественными новообразованиями). Первое прямое доказательство важности иммунных механизмов было получено при пассивном переносе физиологического дефицита, характерного для МСЛИ, с помощью IgG (Lang et al., 1981). После инъекции мышам IgG, полученного от больного с МСЛИ, наблюдалось снижение высвобождения АХ из окончаний нервов, аналогичное тому, что выявлялось при исследовании биоптата межреберных мышц у больных с МСЛИ (Elmqvist et al., 1968). Патофизиологический эффект пассивного переноса был отмечен и в том случае, когда высвобождение АХ вызывалось электрической стимуляцией и калий-индуцированной деполяризацией. Поскольку постсинаптических изменений выявлено не было, эффект отнесли за счет нарушения функционирования пресинаптических двигательных окончаний.

После пассивного переноса МСЛИ с помощью IgG изменения внеклеточной концентрации кальция могут увеличить высвобождение АХ из окончаний двигательных волокон до нормального уровня. Это свидетельствует о том, что IgG нарушают прохождение кальция через специфические потенциал-зависимые кальциевые каналы в пресинаптической мембране. Поскольку эти каналы входят в состав частиц активной зоны, неудивительно, что при электронной микроскопии с замораживанием-скалыванием выявляются изменения морфологии частиц активной зоны в терминалях нервных волокон у больных МСЛИ (Fukunaga et al., 1982), а также у мышей, которым пассивно переносят заболевание с помощью IgG (Fukunaga et al., 1983). Это может служить доказательством того, что потенциал-зависимые кальциевые каналы служат мишенью иммунной атаки при МСЛИ. Дальнейшие исследования подтвердили, что IgG при МСЛИ уменьшают численность частиц активной зоны путем антигенной модуляции (Nagel et al., 1988). Специфические для МСЛИ IgG могут также нарушать высвобождение медиатора симпатическими или парасимпатическими окончаниями, влияя на функционирование одного или нескольких подтипов потенциал-зависимых кальциевых каналов (Waterman et al., 1997).

In vitro показано, что специфические для МСЛИ антитела нарушают функцию кальциевых каналов в клетках мелкоклеточного рака легкого, что подтверждает связь между наличием антител к кальциевым каналам и МСЛИ, индуцированным мелкоклеточным раком легкого (Lang et al., 1989). Потенциал-зависимые кальциевые каналы, влияющие на высвобождение АХ пресинаптическими терминалями млекопитающих, принадлежат преимущественно к Р- и Q-типам (Uchitel et al., 1992). Таким образом, хотя IgG при МСЛИ способны реагировать с различными типами кальциевых каналов в клетках мелкоклеточного рака легкого (Meriney et al., 1996), нарушение высвобождения кальция пресинаптическими моторными окончаниями при МСЛИ, вероятнее всего, объясняется их взаимодействием с каналами Р-типа (Vigilione et al., 1995).

С помощью метода иммунопреципитации с экстрактом мозжечка человека и лигандом каналов Р- и Q-типов, меченым изотопом I125 (омега-конотоксин MVIIIC) в 66 из 72 образцах сыворотки, полученных от больных с МСЛИ, были выявлены антитела к потенциал-зависимым кальциевым каналам (Motomura et al., 1997), в то же время антитела к каналам N-типа были обнаружены только в 24 из 72 случаев (33%). Таким образом, антитела к потенциал-зависимым кальциевым каналам Р- и Q-типов выявляются у значительного большинства больных с МСЛИ и, по-видимому, опосредуют нарушение нервно-мышечной передачи. Однако результаты, полученные с помощью иммунопреципитации с мечеными экстрактами, можно было интерпретировать и таким образом, что мишенью аутоиммунной реакции при МСЛИ служат плотно сцепленные белки, а не сами по себе кальциевые каналы. Чтобы отвергнуть это предположение, следовало бы продемонстрировать способность антител реагировать со специфическими белковыми компонентами кальциевых каналов, что и было сделано. Антитела к одному или обоим синтетическим пептидам α_1 -субъединицы кальциевых каналов

P- и Q-типов были выявлены у 13 из 30 больных с МСЛИ (Takamori et al., 1997). При исследовании 30 проб сыворотки 9 реагировали с одним эпитопом, 6 — с другим, а 2 — с обоими эпитопами. Таким образом, накапливаются данные, что потенциал-зависимые кальциевые каналы P- и Q-типов являются основной мишенью иммунной атаки. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы идентифицировать антитела и эпитопы, с которыми связаны патофизиологические изменения при МСЛИ.

Как и при других аутоиммунных заболеваниях, антитела при МСЛИ могут быть направлены против нескольких белков. Так, у больных МСЛИ выявлены также антитела к синаптотагмину (Lang et al., 1993), иммунизация которым может индуцировать модель МСЛИ у крыс (Takamori et al., 1994). Антитела к синаптотагмину выявлены, однако, только у небольшой части больных с МСЛИ (Lang et al., 1993). Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, играют ли антитела к синаптотагмину какую-либо роль в патогенезе МСЛИ хотя бы у этой небольшой доли больных либо это проявление «антигенного перехлеста» с выработкой антител к белкам, тесно связанным с потенциал-зависимыми кальциевыми каналами, которые не имеют патогенетического значения.

Лечение. При МСЛИ, возникающем на фоне злокачественного новообразования, лечение должно быть направлено прежде всего на борьбу с опухолью (рис. 10.4). Успешная терапия опухоли может привести к регрессу симптомов и МСЛИ (Jenkyn et al., 1980). При МСЛИ, не связанном со злокачественными новообразованиями, лечение должно быть направлено на иммунные процессы и увеличение поступления кальция. Последнее может быть достигнуто путем блокады выхода калия из клетки на уровне пресинаптического окончания. Для получения этого физиологического эффекта можно использовать 3,4-диаминопиридин. Показано, что это соединение способно уменьшать выраженность двигательных и вегетативных проявлений МСЛИ (McEvoy et al., 1989; Sanders et al., 1993). Эффективная доза 3,4-диаминопиридина колеблется от 15 до 45 мг/сут. Прием препарата в дозе, превышающей 60 мг/сут, сопряжен с опасностью развития эпилептических припадков. При приеме более низких доз возможны такие побочные эффекты, как парестезии, увеличение бронхиальной секреции, диарея и сердцебиения. В настоящее время препарат не применяется в широкой клинической практике.

Симптоматического улучшения при МСЛИ можно добиться и с помощью гуанидина, но этот препарат очень токсичен. В то же время сообщалось, что комбинация малых доз гуанидина (ниже 1000 мг/сут) с пиридостигмином безопасна и способна обеспечить длительный симптоматический эффект при МСЛИ (Oh et al., 1997).

В долгосрочной перспективе лечение МСЛИ должно быть направлено на устранение основной причины ограничения вхождения кальция в клетку, то есть на иммунные процессы и выработку антител против потенциал-зависимых кальциевых каналов пресинаптических терминалей. При МСЛИ показана эффективность кортикостероидов, плазмафереза (Newsom-Davis et al., 1984) и в/в иммуноглобулина. Однако опыт применения этих средств ограничен, соответственно, отсутствуют соответствующие научные данные, на основе которых можно было бы делать рациональный выбор метода лечения у данного конкретного больного. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном 8-недельном испытании у 9 больных в/в введение иммуноглобулина (2 г/кг в течение 2 дней) вызвало улучшение через 2–4 недели, однако к концу 8 недель терапевтический эффект постепенно истощился (Bain et al., 1996). Любопытно, что кратковременное улучшение происходило на фоне снижения титра антител к кальциевым каналам. Тем не менее, это снижение, наблюдалось в течение столь короткого

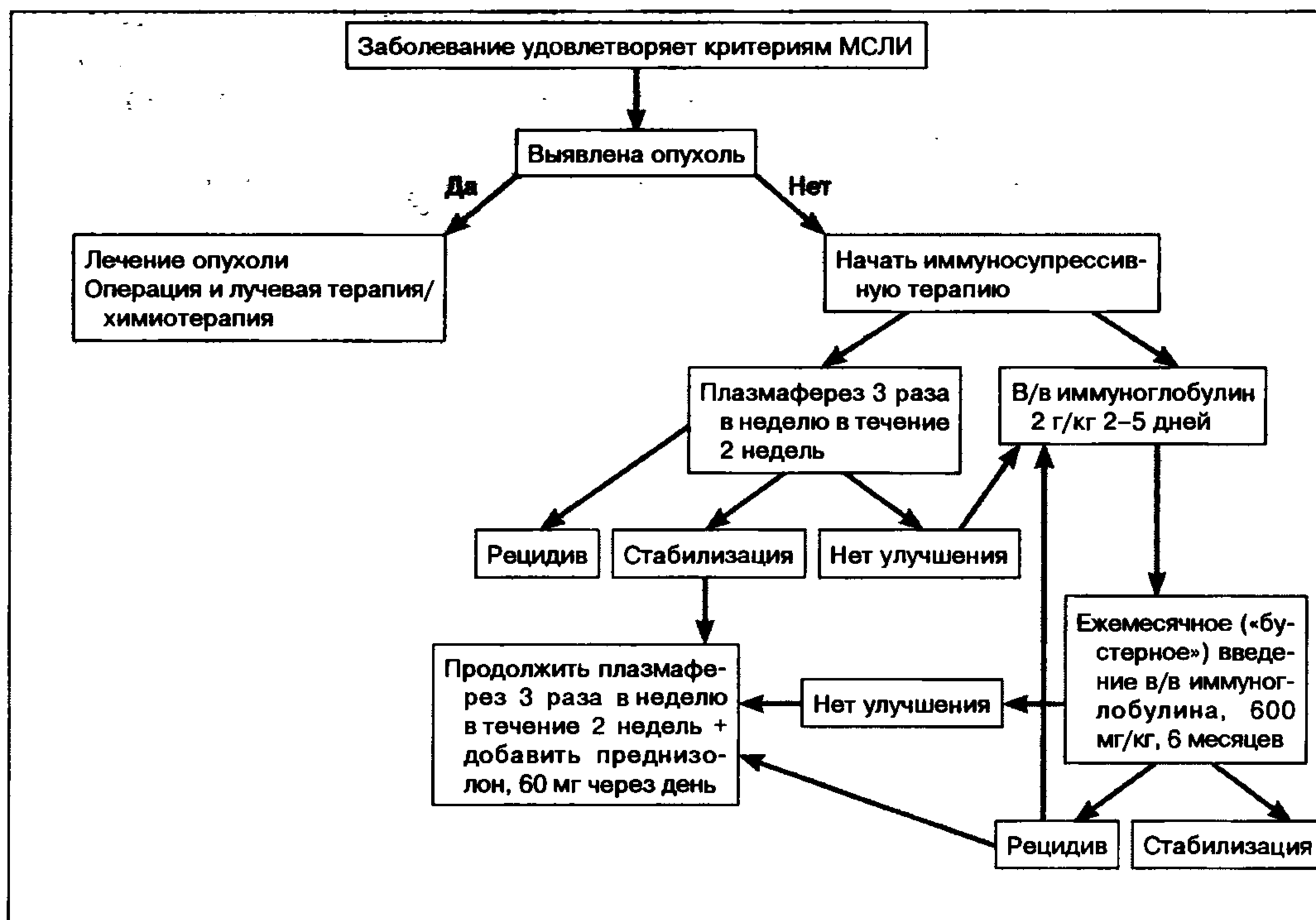


Рис. 10.4. Лечение миастенического синдрома Ламберта—Итона (МСЛИ)

промежутка времени, что, по-видимому, было вызвано прямой или опосредованной нейтрализацией иммуноглобулином антител к кальциевым каналам — именно это, возможно, было причиной клинического улучшения. Однако нельзя исключить и отставленное действие антиидиотипических антител или некоторые другие механизмы. В одном из сообщений ежемесячное введение в/в иммуноглобулина (2 г/кг в течение 5 дней) привело к стойкому улучшению у больного с МСЛИ, возникшем в отсутствие явного онкологического процесса (Muchnik et al., 1997). Как уже говорилось, побочные эффекты в/в иммуноглобулина относительно малы. Применение иммуноглобулина и плазмафереза сдерживается главным образом высокой стоимостью и относительной кратковременностью эффекта, требующей проведения регулярных повторных процедур. Возможно, однако, что добавление к в/в иммуноглобулину кортикостероидов, назначаемых внутрь, потенцирует его действие и позволит поддерживать клинический эффект, не прибегая к его частым повторным введениям.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МИОПАТИИ

Воспалительные миопатии — гетерогенная группа приобретенных заболеваний мышц, характеризующихся их дегенерацией и воспалительной инфильтрацией. Наиболее

частыми вариантами воспалительных миопатий являются *дерматомиозит (ДМ)*, *полимиозит (ПМ)*, *миозит с включениями (МВ)*. Важно заметить, что воспалительные миопатии могут быть также связаны с паразитарными инвазиями или вирусными инфекциями, а также с системными заболеваниями, такими как васкулиты, саркоидоз, ревматическая полимиалгия, «синдромы перекрытия» ревматоидного артрита, смешанным заболеванием соединительной ткани, системной красной волчанкой, синдромом Шегрена или склеродермией. Поскольку ДМ, ПМ и МВ характеризуются воспалительным поражением мышц, а их этиология неизвестна, в прошлом при клинических исследованиях их часто объединяли вместе, что приводило к потере клинически значимой информации. Между тем эти состояния следует рассматривать как отдельные заболевания, поскольку отсутствуют доказательства, что они представляют собой различные проявления одной и той же болезни. Эти три заболевания отличаются возрастом начала, при этом ДМ поражает как детей, так и взрослых, ПМ редко наблюдается у детей и обычно развивается начиная с третьего десятилетия жизни, МВ чаще всего возникает после 40 лет. По некоторым данным, МВ является самой частой миопатией пожилого возраста. Эти три заболевания отличаются также и взаимоотношениями со злокачественными новообразованиями. Наиболее тесно связан с онкологическими заболеваниями ДМ (Barnes et al., 1976), особенно у мужчин старше 40 лет (Devere et al., 1975; Tymms et al., 1985). Кроме того, указанные заболевания могут различаться клиническими проявлениями, характером и локализацией воспалительных инфильтратов, реакцией на иммуносупрессивные средства (в том числе кортикостероиды).

Клинические проявления

При ДМ, особенно у детей, заболевание начинается с общих проявлений, например, лихорадки и недомогания. Затем появляется характерная сыпь, которая сопровождает или, чаще, предшествует развитию слабости проксимальных мышц. Возникает гиперемия щек; на веках, особенно верхних, появляется сыпь с фиолетовым оттенком, часто сопровождаемая отеком и телеангиоэктазиями. На открытых участках кожи груди и шеи возникает эритематозная сыпь. На разгибательной поверхности коленных и локтевых суставах отмечается дисколорация и утолщение кожи. Эритематозная сыпь выявляется и в области межфаланговых суставов на кистях. Наблюдается также дисколорация ногтевых лож, вслед за которой развиваются телеангиоэктазии и отек. Со временем прогрессирует слабость мышц, сопровождаемая болью и тугоподвижностью. Проксимальные мышцы на верхних и нижних конечностях вовлекаются в большей степени, чем дистальные. У детей с ДМ возможно развитие сгибательной контрактуры в голеностопных суставах.

Прогрессирование и продолжительность заболевания подвержены значительным вариациям. У детей ДМ может протекать как острый приступ, завершающийся восстановлением даже в отсутствие иммуносупрессивной терапии. У других заболевание приобретает ремиттирующее течение с чередованием обострений и ремиссий или неуклонно прогрессирующее течение. При быстром прогрессировании могут вовлекаться все мышцы, включая мышцы гортани и глотки, а также дыхательные мышцы. Примерно у 70% больных детей в подкожных тканях выявляются кальцификаты (Rachman, 1988). Летальность при ДМ у детей колеблется от 5 до 10% (Sullivan et al., 1977).

У взрослых ДМ проявляется сыпью в области скуловых дуг, гелиотропной дисколорацией и отеком век, эритемой в области коленных и локтевых суставов, передней поверхности шеи и груди, как и при ДМ у детей. Со временем кожа приобретает бурый оттенок и утолщается или депигментируется. Кожные изменения обычно сопровождают развитие слабости в проксимальных мышцах или предшествуют ей. Однако сообщалось и о случаях, когда характерные для ДМ кожные изменения не сопровождались вовлечением мышц (Euwer, Sontheimer, 1993).

Примерно у 40% взрослых больных с ДМ выявляется злокачественное новообразование, в то время как у больных с ПМ онкологические заболевания обнаруживаются существенно реже (Callen, 1988). Клиника злокачественной опухоли может опережать симптомы миопатии или проявляться позднее их. Удаление опухоли, например, опухоли яичников, может приводить к регрессу мышечной слабости. В подобных случаях угрозу жизни может представлять сама злокачественная опухоль. Истинная распространенность злокачественных новообразований у больных с ПМ и ДМ остается неизвестной, поскольку в опубликованных сообщениях содержалась информация лишь о небольшом числе больных, а выявление опухоли может опережать или отставать от появления признаков миопатии на год и более.

При ПМ распределение мышечной слабости то же, что при ДМ, однако некоторые другие клинические проявления не совпадают. ПМ обычно развивается постепенно, на протяжении нескольких недель или месяцев, преимущественно вовлекая проксимальные мышцы верхних и нижних конечностей. Тем не менее, иногда слабость мышц развивается поразительно быстро. Как правило, заболевание развивается после второго десятилетия жизни, но изредка наблюдается и в детском возрасте. Мышцы глаз и мимическая мускулатура обычно остаются интактными. Однако дисфагия встречается часто. Характерная для ДМ сыпь обычно отсутствует, но другие системные проявления, такие как артрит, отмечаются примерно у 50% больных с ПМ (Schumacher et al., 1979). Нарушение дыхательной функции может быть вызвано слабостью дыхательных мышц, аспирационной пневмонией (осложнение дисфагии) или интерстициальным пневмонитом (Wiedemann et al., 1989). Вовлечение сердца с нарушением функции проводящей системы, развитием кардиомиопатии и сердечной недостаточности возможно как при ПМ, так и ДМ (Gottdiener et al., 1978; Askari, 1988).

МВ характеризуется генерализованной мышечной слабостью. Как правило, он проявляется в возрасте старше 50 лет, у мужчин чаще, чем у женщин. Диагноз МВ часто ставится с задержкой ввиду клинического сходства МВ и ПМ. Отличительным признаком МВ могут служить раннее вовлечение дистальной мускулатуры верхних конечностей с развитием слабости сгибателей пальцев и атрофией мышц предплечья, а также вовлечение проксимальной и дистальной мускулатуры нижних конечностей с развитием слабости четырехглавой мышцы бедра и разгибателей стопы. В одном из исследований, включавшем 21 случайно выбранного больного с гистологически подтвержденным диагнозом МВ, доказана специфичность вовлечения сгибателей пальцев кисти и показана дифференциально-диагностическая значимость МРТ. У 20 из 21 больного выявлен относительно специфичный признак — неоднородное повышение интенсивности сигнала от глубокого сгибателя пальцев кисти на T1-взвешенных изображениях (Sekul et al., 1997).

МВ трудно диагностировать на основе лишь клинических данных. Как и ПМ, МВ может проявляться на втором-четвертом десятилетии жизни и вовлекать мышцы

плечевого пояса и мимическую мускулатуру. На ранней стадии заболевания возможны преходящие миалгии. Могут отмечаться клинические признаки периферической невропатии в виде ослабления сухожильных рефлексов. Не отмечено связи МВ с онкологическими заболеваниями. Даже при асимметричном вовлечении сгибателей пальцев кисти и разгибателей голеней, наиболее важным клиническим признаком, отличающим МВ от ДМ и ПМ, является отсутствие у больных МВ выраженной реакции на иммуносупрессивную терапию (Amato et al., 1996). Хотя большинство случаев МВ спорадические, описаны семейные случаи заболевания (Massa et al., 1991), при этом отмечено некоторое клиническое «перекрытие» с наследственными дистальными миодистрофиями (Sunohara et al., 1989). В семейных случаях МВ генетический дефект картирован на 9-й хромосоме (9p1-q1), однако уточнить характер генетического дефекта пока не удалось (Argov et al., 1997).

Данные дополнительных методов исследования

При ДМ и ПМ (но не при МВ) возможно повышение СОЭ. Однако почти у 50% больных с ДМ и ПМ СОЭ остается нормальной. В целом, уровень СОЭ не коррелирует с выраженностью мышечной слабости и не может служить показателем эффективности лечения. Уровень *креатинфосфокиназы (КФК)* — чувствительный индикатор повреждения мышц при ДМ и ПМ. Обычно отмечается повышение изофермента КФК, специфичного для скелетных мышц (ММ). Однако уровень изофермента, специфичного для ЦНС (ВВ), также может быть повышен, что связано с текущим процессом регенерации мышц. Активность других ферментов, таких как альдолаза и лактатдегидрогеназа, также бывает повышена при ДМ и ПМ, но уровень КФК — более чувствительный показатель дегенерации мышц и повреждения мышечной мембраны и, следовательно, более надежный индикатор прогрессирования заболевания и эффективности терапии. Содержание в сыворотке миоглобина при ДМ и ПМ также бывает повышено и может служить показателем прогрессирования заболевания и ориентиром при проведении лечения. Когда уровень ферментов в сыворотке не коррелирует с клиническим статусом, особенно после иммуносупрессивной терапии и плазмафереза, клинические признаки, такие как сила мышц, являются более надежными показателями прогрессирования заболевания и эффективности лечения. При МВ уровень КФК в сыворотке обычно остается в пределах нормы и, следовательно, не может служить показателем эффективности лечения. У 20% больных с ПМ в сыворотке обнаруживаются антитела к тРНК-синтетазе, прежде всего к гистидил-тРНК-синтетазе (Jo-1-антитела). Особенно часто они выявляются при сочетании ПМ с воспалительным артритом и, в меньшей степени, с феноменом Рейно (Targoff, 1993). Другие антитела, например, Mi2-антитела (к ядерной геликазе) или SRP (signal recognition particle — частица распознавания сигналов — антитела, направленные против одного из компонентов цитоплазмы), могут коррелировать со скоростью прогрессирования заболевания, однако их патогенетическое значение остается неясным (Mimori, 1996).

Данные ЭМГ при воспалительных миопатиях имеют важное значение, но не всегда специфичны. При ПМ и ДМ потенциалы двигательных единиц снижены по амплитуде и продолжительности, обычно присутствуют кратковременные полифаз-

ные потенциалы двигательных единиц, особенно в проксимальных мышцах. Более того, при этих заболеваниях возможны усиление реакции на введение иглы, потенциалы фибрилляций и положительные острые волны. Аналогичные изменения в виде кратковременных полифазных потенциалов двигательных единиц, потенциалы фибрилляции, положительные острые волны и повышенная электрическая возбудимость наблюдаются также при МВ как в проксимальных, так и дистальных мышцах, при этом эти признаки часто асимметричны. Смешанный тип изменений, характеризующийся сочетанием кратковременных низкоамплитудных потенциалов двигательных единиц, характерных для миопатии, и длительных высокоамплитудных потенциалов двигательных единиц, характерных для нейрогенного заболевания, характерен для МВ. При этом в одних мышцах ЭМГ может выявлять признаки, характерные для миопатии, а в других — характерные для нейрогенного поражения. Однако изменения ЭМГ сами по себе не позволяют надежно дифференцировать МВ от ПМ и ДМ.

Биопсия мышц имеет важное диагностическое значение и позволяет уточнить характер и распространенность воспалительного процесса. При всех трех заболеваниях выявляются такие характерные для миопатий признаки, как вариация в диаметре мышечных волокон, наличие некротических и регенерирующих волокон, разрастание соединительной ткани. При ДМ особенно выражено периваскулярное воспаление с диффузно рассеянными воспалительными клетками в перимизии, тогда как воспалительные изменения в эндомизии менее выражены. Концентрация воспалительных лимфоцитарных клеток (В- и CD4⁺-лимфоцитов) наиболее высока в периваскулярных зонах и минимальна в эндомизии (Arahata, Engel, 1984; Engel, Arahata, 1984). Одна из характерных особенностей ДМ заключается в том, что в эндотелиальных клетках внутримышечных сосудов выявляются признаки дегенерации и регенерации, а при ультраструктурном исследовании — характерные микротубулярные включения. При ДМ, но не при ПМ и МВ, часто выявляется перифасцикулярная атрофия волокон 1- и 2-го типов (Engel et al., 1994).

При ПМ воспалительные клетки также локализованы периваскулярно, в перимизии и эндомизии, однако эндомизий вовлечен более значительно. В составе инфильтрата преобладают макрофаги и CD8⁺-лимфоциты и имеется лишь небольшое число В-лимфоцитов, окружающих не подвергшиеся некрозу мышечные волокна (Engel et al., 1994). Таким образом, при ПМ меньше В-лимфоцитов и Т-хелперов в перимизии и эндомизии, чем при ДМ, отсутствуют сколько-нибудь выраженные признаки васкулопатии, поражения эндотелиальных клеток или перифасцикулярной атрофии. При ПМ больные часто не реагируют на иммуносупрессивную терапию, а при повторной мышечной биопсии нередко выявляются гистологические признаки МВ (Amato et al., 1996).

При МВ могут выявляться ангулярные волокна и вариации диаметра мышечных волокон, вариабельной бывает и распространенность воспалительных изменений. Инфильтраты в эндомизии напоминают инфильтраты при ПМ с активированными CD8⁺-лимфоцитами и макрофагами, но без В-лимфоцитов (Arahata, Engel, 1986; Arahata, Engel, 1988b; Arahata, Engel, 1988a). Однако изменения в мышечных волокнах при МВ иные, чем при ПМ. При МВ в волокнах выявляются цитоплазматические вакуоли, окруженные базофильным материалом (Yunis, Samaha, 1971; Carpenter et al., 1978). Интригующая особенность мышечной патологии при МВ состоит в удивительном сходстве с изменениями в головном мозге при болезни Альцгеймера (Mirabella et al., 1996a). Вблизи вакуолей часто выявляются эозинофильные включения. Это конгофильные включения, реагирующими с антителами на бета-амилоид, белок-предшественник бета-амилоида и убиквитин (Mendell et al., 1991; Askanas et al., 1992).

и аполипопротеин E (Mirabella et al., 1996b). Выявляются также спаренные извитые филаменты, которые реагируют с антителами на гиперфосфорилированный тау-протеин, как и в головном мозге при болезни Альцгеймера. При биопсии мышц у больных с наследственной формой МВ также обычно выявляются вакуоли с ободком и конгофилия (Murakami et al., 1995), хотя по иммунореактивности на фосфорилированный тау-протеин наследственные случаи МВ отличаются от спорадических (Mirabella et al., 1996a).

Важно заметить, что поражение мышц при МВ не имеет специфического характера. При хронических дистрофиях, например, окулофарингеальной дистрофии, также выявляются цитоплазматические включения, которые воспринимают окраску на амилоид и убиквитин (Villanova et al., 1993), а окруженные вакуоли с ободком обнаружены при дистальной мышечной дистрофии Веландер (Lindberg et al., 1991). Наличие вакуолей с ободком, воспалительных изменений, типичных цитоплазматических и ядерных нитевидных включений, могут отмечаться и у больных с МВ, имеющих атипичные клинические проявления. Описаны четверо больных, один со скапуло-перонеальным синдромом, другой — с постполиомиелитоподобным синдромом, два — с сопутствующими иммунно-опосредованными заболеваниями (Schlesinger et al., 1996). У двух из них отмечен положительный эффект от высокой дозы кортикостероидов. Эти сообщения показывают, что нам предстоит еще много узнать о клиническом спектре МВ.

Патогенез

Наличие воспалительных инфильтратов при ДМ, ПМ и МВ прежде всего свидетельствует о важности аутоиммунных механизмов в патогенезе этих заболеваний. Исследования антигенов HLA показали, что у больных с ДМ и ПМ чаще встречается антиген HLA-DR3 в неравновесном сцеплении с HLA-B8 (Plotz et al., 1989). Тем не менее, ни при одном из этих заболеваний не удалось выявить антиген, который был бы достаточно специфичен, чтобы удовлетворять критериям аутоиммунного заболевания.

При ДМ выявляется тяжелая ангиопатия внутримышечных сосудов с выраженной инфильтрацией В-лимфоцитами, а в стенке сосудов перимизия — отложения иммуноглобулинов и С3-компонента комплемента (Emslie-Smith, Engel, 1990). Компоненты *мембраноатакующего комплекса* (МАК) комплемента C5b-9 могут выявляться иммуногистохимически с помощью световой и электронной микроскопии (Kissel et al., 1986). Присутствуют также макрофаги и цитотоксические Т-лимфоциты, но в меньшей степени. Эти данные свидетельствуют о том, что комплемент-зависимое повреждение внутримышечных капилляров опосредовано иммуноглобулинами или иммунными комплексами и, вероятно, приводит к снижению плотности капилляров с развитием ишемии, микроинфарктов и последующим воспалительным поражением мышц. При ДМ (но не при ПМ) выявляются локальные различия в активности цитокинов при исследовании экспрессии сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 1 (СТАТ 1). Особенно высока концентрация этого соединения в атрофических перифасцикулярных мышечных волокнах. Поскольку известно, что гамма-интерферон активирует СТАТ 1 *in vitro*, возможно, что он, наряду с ишемией, вызывает развитие патологических изменений в перифасцикулярных мышечных волокнах при ДМ (Illa et al., 1997).

При ПМ, в отличие от ДМ, гуморальные иммунные механизмы менее важны, чем клеточные, а основной мишенью для иммунной атаки является эндомиций, а не перимизий. Не подвергшиеся некрозу мышечные волокна окружены и инфильтрированы CD8⁺-цитотоксическими лимфоцитами, олигоклональность которых выявляется при типировании Т-клеточных рецепторов (Mantegazza et al., 1993). В-лимфоциты, CD4⁺-лимфоциты и макрофаги реже встречаются в пораженных зонах эндомизия. Эти данные свидетельствуют о том, что повреждение

мышечных волокон при ПМ опосредовано цитотоксическими CD8⁺-лимфоцитами, которые распознают антигенные пептиды, связанные с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) I на поверхности мышечных волокон. Один из механизмов повреждения мышечных волокон цитотоксическими клетками заключается в выделении медиатора перфорина. При исследовании биоптатов мышц, полученных у больных с ДМ и ПМ, с использованием полуколичественной ПЦР, иммуногистохимического метода и конфокальной лазерной микроскопии выявлено, что почти у 50% CD8⁺-лимфоцитов вектор ориентации перфорина направлен в сторону мышечного волокна, с которым эти лимфоциты контактируют (Goebels et al., 1996). При ДМ перфорин в цитоплазме воспалительных Т-клеток был ориентирован более хаотично. Таким образом, взаимодействие между антигеном на поверхности мышечного волокна и рецептором Т-клетки может инициировать секрецию перфорина, который и вызывает повреждение мышечных волокон при ПМ.

Другой возможный механизм повреждения мышечных волокон связан с активацией *Fas*, которая инициирует каскад программированной гибели клеток (апоптоза). Этот процесс был исследован у трех больных с ДМ, пяти больных с ПМ, четырех больных с МВ и трех больных с мышечной дистрофией Дюшенна (МДД) (Behrens et al., 1997). *Fas* не был выявлен в мышцах контрольной группы, но обнаруживался в мышечных волокнах и воспалительных клетках при всех четырех заболеваниях. При ПМ и МВ *Fas* выявлялся в более высоком проценте мышечных волокон, чем при ДМ и МДД. Однако при ПМ и МВ в более высоком проценте волокон выявлялся также и Bcl2, который защищает клетки от апоптоза. Таким образом, потенциальная чувствительность к *Fas*-индуцированному апоптозу может уравниваться усилением защитного действия Bcl2. Следует заметить, что в настоящее время нет доказательств, что в мышечных волокнах или воспалительных клетках при ПМ, ДМ или МВ развивается каскад апоптоза (Schneider et al., 1996).

Некроз мышечных волокон имеет место и при ПМ, но уступает по значимости ненекротическому повреждению волокон (Arahata, Engel, 1988a). В зонах некроза могут преобладать макрофаги, тогда как CD8⁺-лимфоциты встречаются значительно реже. Таким образом, при ПМ может также иметь место гуморальный иммунный процесс, при котором повреждение мышечных волокон опосредовано антителами и, возможно, комплементом, а не цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Антиген, запускающий иммунную реакцию при ПМ, в настоящее время остается неизвестным. Предполагалось, что провоцирующую роль могут играть те или иные вирусы, однако все попытки изолировать специфические вирусные антигены из мышц при ПМ закончились неудачей. Тем не менее, существуют предположения, что вирусы все же могут участвовать в инициации аутоиммунной реакции против мышечных антигенов у предрасположенных лиц. Включения при МВ были вначале определены как «миксовирусоподобные структуры» (Chou, 1967), но в последующем подтверждений вирусного происхождения включений или филаментов при МВ найдено не было. Тем не менее при МВ, как и при ПМ, вирусы могут быть ответственными за инициацию реакции «хозяина», ведущей к повреждению мышц.

Аутоиммунная этиология МВ считается доминирующей гипотезой, учитывая воспалительный характер миопатии и клиническое сходство с ПМ. Однако относительная резистентность к иммуносупрессивной терапии и неожиданное наличие бета-амилоида, спаренных извитых филаментов и гиперфосфорилированного тау-протеина в мышечных волокнах позволяют предположить, что патогенез МВ может быть аналогичен патогенезу болезни Альцгеймера и что измененный метаболизм амилоида может быть ключевым фактором патогенеза. Тем не менее, несмотря на то, что МВ — самая частая миопатия пожилого возраста, комбинация болезни Альцгеймера и МВ наблюдается редко. Более того, при МВ ненекротические волокна, инфильтрированные цитотоксическими Т-клетками, встречаются в несколько раз чаще, чем волокна с конгофильными амилоидными включениями (Pruitt et al., 1996). Кроме того, изменения в мышцах при МВ не являются абсолютно специфичными — мембранные пузырьки и нитевидные включения описаны при окулофарингеальной дистрофии. Таким образом, ауто-

иммунная реакция по-прежнему представляется более вероятным инициирующим фактором, ведущим к повреждению мышцы, чем специфические нарушения метаболизма амилоида, которые являются причиной повреждения нейронов при болезни Альцгеймера.

Подтверждает аутоиммунную этиологию и сообщение, согласно которому у семи больных с МВ были выявлены ненекротические волокна, которые экспрессировали ГКГ-1 и были инфильтрированы CD8⁺-лимфоцитами. У всех семи больных идентифицирован аллель DR3 (Sivakumar et al., 1997). В другом исследовании отмечено более ограниченное использование V_α- и V_β-семейств Т-клеточных рецепторов в мышцах, по сравнению с лимфоцитами периферической крови, что указывает на селективный хоуминг и локальную пролиферацию Т-лимфоцитов в зонах воспаления при МВ (Fyhr et al., 1996). Отмечена также повышенная выявляемость парапротеинемии (22,8%) у больных с МВ (Dalakas et al., 1997a). Тем не менее, в мышечных волокнах при МВ присутствуют многие компоненты амилоидных бляшек, характерных для болезни Альцгеймера, что, безусловно, требует объяснения. Прямой перенос гена белка-предшественника бета-амилоида в культуру нормальных человеческих мышечных волокон может приводить к появлению конгофилии, бета-амилоид-позитивных филаментов и ядерных тубуло-филаментозных включений. Это свидетельствует о том, что повышенная экспрессия амилоида может запускать патологический каскад (Askanas et al., 1997). Более того, показано, что большинство белков, накапливающихся при МВ (включая бета-амилоид и тау-протеин), присутствуют в нервно-мышечном синапсе у человека (Askanas, Engel, 1995).

Гипотезы, связывающие развитие МВ с аутоиммунным процессом и нарушением метаболизма амилоида, не исключают друг друга. Возможно, что аутоиммунная реакция инициирует патологический процесс, который в последующем усиливается за счет гиперэкспрессии амилоида. Резистентность большинства больных МВ к иммуносупрессивной терапии не исключает аутоиммунную гипотезу и может объясняться тем, что аутоиммунная реакция лишь запускает патологический каскад, в том числе включающий и нарушение метаболизма амилоида, а в дальнейшем он уже протекает независимо от иммунологических процессов. Например, 75% вакуолизированных мышечных волокон у больных с МВ содержат включения, которые окрашиваются на нейрональную и индуцируемую синтетазу оксида азота и нитротирозин (Yang et al., 1996). Это указывает на возможность повышенной продукции свободных радикалов, которая может играть определенную роль в патогенезе, но резистентна к иммуносупрессивной терапии. Окислительный стресс может способствовать образованию множественных делеций в митохондриальной ДНК, обнаруживаемых при МВ (Santorelly et al., 1996). Даже если предположить, что патологический процесс запускается реакцией на антиген, неизвестная природа антигена, активирующего цитотоксические Т-клетки, и отсутствие ясности в вопросе об отложениях амилоида свидетельствуют, что ни аутоиммунный процесс, ни гипотеза гиперэкспрессии амилоида сами по себе не могут удовлетворительно объяснить патогенез МВ. Таким образом, эти гипотезы не могут служить основой для рационального выбора терапии этого заболевания.

Лечение

Применение лекарственных средств при воспалительных миопатиях имеет эмпирический характер. Их эффективность не подтверждена в крупномасштабных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях (рис. 10.5). Более того, во многих проведенных клинических исследованиях не выделяли подгрупп больных с ДМ и ПМ. В связи с этим течение и истинная эффективность тех или иных методов лечения при каждом из этих отличающихся друг от друга заболеваний остаются неясными. Таким образом, современные схемы лечения зачастую базируются лишь на отдельных казуистических наблюдениях. Несмотря на отсутствие исчерпывающей информации, боль-

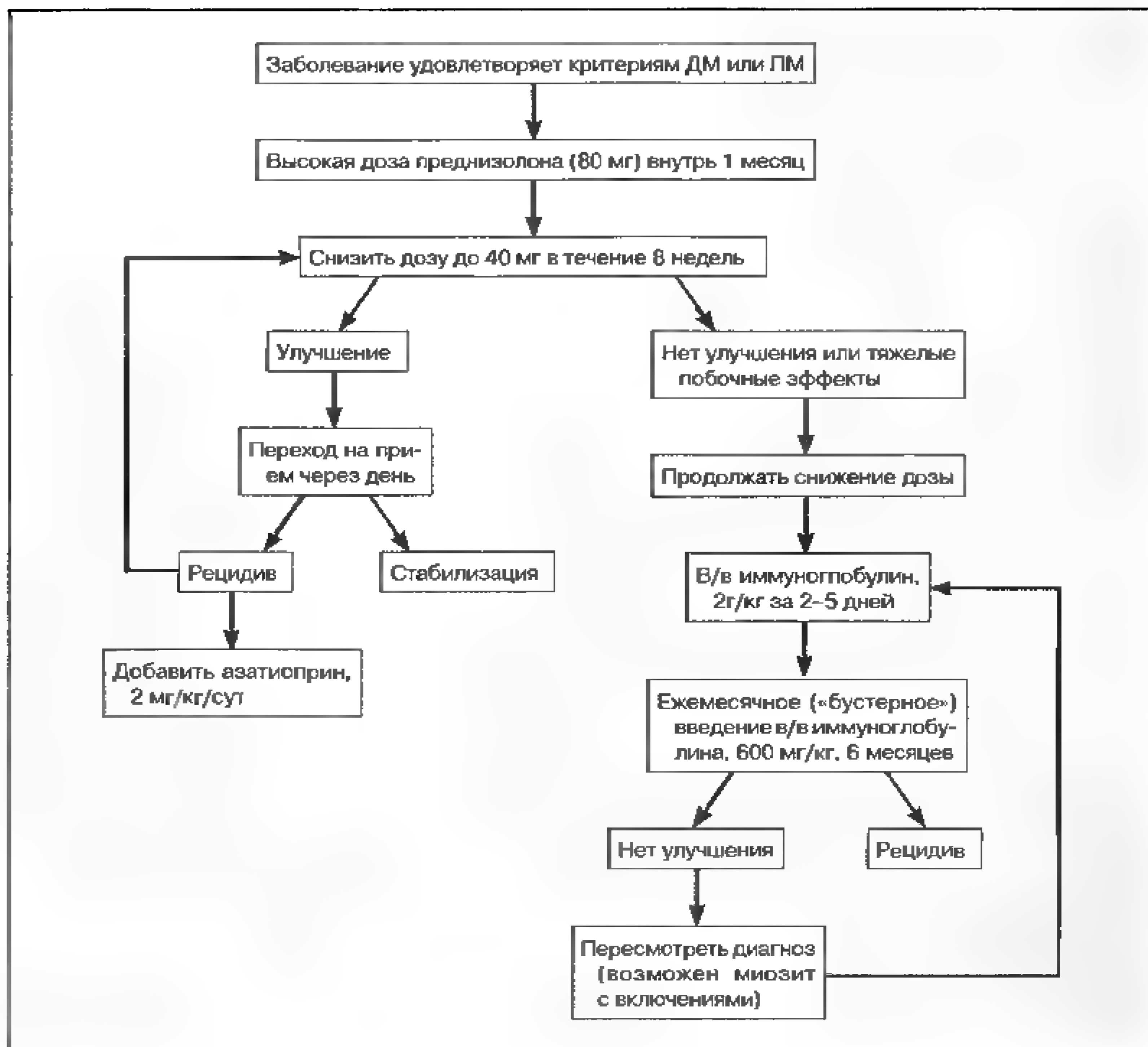


Рис. 10.5. Лечение дерматомиозита (ДМ) и полимиозита (ПМ)

Большинство специалистов едины в том, что иммуносупрессивная терапия эффективна у многих больных с воспалительными миопатиями. Это создаст этические трудности при проведении в будущем крупномасштабных контролируемых исследований этих средств. Тем не менее, подобные исследования крайне важны для оценки эффективности новых, более специфических подходов к лечению воспалительных миопатий, направленных против тех иммунологических «мишеней», которые не подвергаются воздействию в настоящее время (например, на опосредованную компонентом гуморальную «атаку» на сосуды перимизия при ДМ или атаку олигоклональных цитотоксических Т-лимфоцитов на мышечные волокна при ПМ).

Лечение и ДМ, и ПМ обычно начинают с кортикостероидов. Начальная доза преднизолона, назначаемого внутрь, варьирует от 30 до 100 мг/сут, однако предпочтительным считается более агрессивный подход, поскольку чем выше суммарная доза, тем более значительным будет клинический эффект в первые несколько месяцев лечения (Henriksson, Lindvall, 1990). Кроме того, чем раньше начато лечение, тем лучше может

быть его результат. При позднем начале лечения его эффективность снижается (Joffe et al., 1993). Суточную дозу преднизолона (80–100 мг, или 1 мг/кг) обычно принимают однократно утром ежедневно на протяжении 4–6 недель, пока не станет увеличиваться сила мышц и/или не начнет снижаться уровень КФК. Хотя сообщалось о том, что падение уровня КФК обычно предшествует увеличению мышечной силы (Oddis, Medsger, 1989), мы наблюдали ряд больных, у которых снижение активности КФК происходило через некоторое время после уменьшения мышечной слабости. Таким образом, при определении дозы кортикостероида можно ориентироваться на оба показателя, однако более надежным считается клиническая реакция, а не изменение того или иного лабораторного показателя.

При благоприятной реакции и отсутствии нежелательных побочных эффектов дозу преднизолона можно постепенно снижать на 20 мг каждые 3–4 недели, пока не будет достигнута (обычно через 4–6 месяцев) поддерживающая доза: 15–20 мг ежедневно или 30 мг через день. Последующее снижение дозы производят очень медленно — на 2,5 мг (при ежедневном приеме) или 5 мг (при приеме через день) каждые 4–6 недель при условии сохранения или усиления терапевтического эффекта. Для сохранения эффекта часто необходим прием поддерживающей дозы преднизолона (10–20 мг через день) в течение многих месяцев, даже у больных, хорошо отреагировавших на стероиды. Ретроспективный анализ эффективности кортикостероидов и других принимаемых внутрь иммуносупрессоров у 113 больных с воспалительными миопатиями показал, что ДМ лучше реагирует на лечение преднизолоном: у 30% больных симптомы регрессировали полностью, у 60% больных отмечен частичный эффект, и лишь 10% больных были резистентны к лечению. Среди больных с ПМ полный регресс симптомов отмечен у 10% больных, частичное улучшение — у 73%, отсутствие эффекта — у 17%. При МВ эти показатели составили соответственно 0, 58 и 42% (Joffe et al., 1993).

В тяжелых случаях часто прибегают к в/в введению высокой дозы метилпреднизолона (1 г/сут). Хотя контролируемых исследований, в которых бы сравнивалась эффективность перорального и внутривенного путей введения, не проводилось, высокая эффективность в/в введения высоких доз стероидов при воспалительных заболеваниях, предположительно связанных с иммунологическими механизмами (например, при васкулитах и заболеваниях соединительной ткани), оправдывает использование этого метода в лечении ДМ и ПМ. Опыт показывает, что ежедневное введение метилпреднизолона (1 г в/в утром в течение 2 ч) на протяжении 3–5 дней позволяет решить задачу раннего активного купирования воспалительного процесса. Этот метод лечения может быть осуществлен в условиях «дневного стационара» при условии тщательного контроля за уровнем электролитов, глюкозы, жизненно важными функциями, неблагоприятными эмоциональными реакциями. В некоторых случаях введение высоких доз кортикостероидов приходится отменять из-за возникновения резкой гиперактивности или, наоборот, тяжелой депрессии. По завершению в/в введения больных переводят на прием преднизолона внутрь. Вначале назначают относительно высокую дозу — 80 мг/сут, которую больные принимают 2 недели. Затем дозу поэтапно снижают, вначале до 60 мг/сут (на 3–4 недели), затем 50 мг/сут (3–4 недели) и 40 мг/сут (3–4 недели). Альтернативой этой схеме может служить повторное однократное («бустерное») в/в введение метилпреднизолона каждые 3–4 недели, однако этот подход более дорогостоящий и менее удобный на практике.

В отсутствие объективных признаков улучшения (увеличения мышечной силы) через 3 месяца после начала пероральной или внутривенной кортикостероидной терапии можно констатировать резистентность к кортикостероидам — в этом случае отмена препарата должна быть ускорена.

Назначая кортикостероиды, нужно тщательно обследовать больного, чтобы исключить сопутствующие заболевания, повышающие риск побочных эффектов. При наличии сахарного диабета, гастрита, язвы желудка, артериальной гипертензии, остеопороза или инфекции из-за опасности осложнений кортикостероиды противопоказаны. Но даже в отсутствие этих состояний на фоне лечения кортикостероидами могут развиваться такие побочные эффекты, как повышение массы тела, нарушение толерантности к глюкозе, кушингоидные черты, повышенное артериальное давление, гастрит и язва желудка, остеопороз, аваскулярный некроз бедра, катаракта, глаукома, раздражительность, у детей — задержка роста. Введение препарата через день уменьшает вероятность этих побочных эффектов. Хотя нет исследований, доказывающих, что эффективность лечения при приеме через день ниже, чем при ежедневном приеме препарата, большинство клиницистов предпочитает в течение нескольких месяцев назначать кортикостероид ежедневно, пока не проявится терапевтический эффект, а затем переводить больного на схему приема через день. Для предупреждения побочных эффектов назначают антациды и антагонисты H_2 -рецепторов, рекомендуют низкокалорийную диету и ограниченное потребление соли. Нередко возникают гиперемия лица и общая раздражительность, однако многие больные готовы смириться с этими побочными явлениями, как только узнают, что эти эффекты уменьшатся, как только доза кортикостероидов будет снижена. Инсомнию можно ослабить, если назначать преднизолон рано утром. При возникновении непереносимых побочных эффектов следует снизить дозу преднизолона или отменить препарат.

Стероидная миопатия — один из наиболее серьезных побочных эффектов, трудно поддающийся коррекции. При длительном приеме высоких доз преднизолона может развиваться избирательная атрофия мышечных волокон 2-го типа, которая приводит к нарастанию слабости мышц. Слабость особенно часто усиливается в проксимальных мышцах нижних конечностей, например, сгибателях бедра. Те же самые мышцы часто поражаются и при обострении ДМ или ПМ. Таким образом, стероидную миопатию бывает трудно отличить от прогрессирования самой воспалительной миопатии. Сохранение фибрилляций и положительных острых волн (по данным ЭМГ) свидетельствует в пользу воспалительной миопатии. С практической точки зрения усиление мышечной слабости чаще вызывается прогрессированием заболевания и, следовательно, требует увеличения дозы преднизолона. Тем не менее, в каждом подобном случае состояние больного следует тщательно оценить — нет ли у него признаков системного заболевания или инфекции, которые могли спровоцировать обострение, не предшествовало ли ухудшению состояния увеличение дозы преднизолона, в каких мышечные группы выросла слабость. Например, если нарастание слабости проксимальных мышц нижних конечностей сопровождается усилением слабости сгибателей шеи и усилением дисфагии, то стероидная миопатия менее вероятна. С другой стороны, возможно сочетание стероидной миопатии с обострением воспалительной миопатии. В этом случае необходимо снизить дозу кортикостероидов, компенсировав это назначением другого («стероид-замещающего») иммуносупрессора.

Азатиоприн часто используется в комбинации с кортикостероидами. Больным с ДМ и ПМ его назначают, чтобы снизить дозу преднизолона при развитии побочных эффектов или в качестве основного средства при резистентности к кортикостероидам (Bohan et al., 1977; Henriksson, Lindvall, 1990). Назначение азатиоприна до использования кортикостероидов не обосновано. Доза азатиоприна составляет 2 мг/кг/сут, но некоторые клиницисты используют более высокие дозы — до 3 мг/кг/сут. Основные побочные эффекты азатиоприна обычно имеют дозозависимый характер и, следовательно, могут быть устранены снижением дозы препарата. При приеме азатиоприна возможны угнетение костного мозга с развитием лейкопении, тромбоцитопении и анемии, а также токсическое поражение печени (Kisselet et al., 1986). Существенный недостаток азатиоприна заключается в том, что его эффект проявляется в течение 3–6 месяцев, что делает его назначение нецелесообразным в тех случаях, когда необходим быстрый эффект. Следовательно, азатиоприн имеет смысл добавлять к схеме лечения только при недостаточной эффективности кортикостероидов.

По некоторым сообщениям, метотрексат может быть эффективен у больных с воспалительными миопатиями, резистентных к кортикостероидам (Metzger et al., 1974; Joffe et al., 1993). Метотрексат действует быстрее, чем азатиоприн, хотя его всасывание при приеме внутрь варьируемо. Метотрексат может оказывать гепатотоксическое действие, вызывать стоматит, угнетение костного мозга, пневмонит. При приеме внутрь в первые 3 недели метотрексат назначают в дозе 5–10 мг в неделю (2,5 мг принимают с интервалом 12 часов), затем постепенно дозу увеличивают на 2,5 мг в неделю — до 20–25 мг в неделю. Препарат можно назначить и внутривенно — в дозе 0,4–0,8 мг/кг в неделю. В целом, неврологи чаще лечат воспалительные миопатии другими иммуносупрессорами и редко прибегают к метотрексату.

Внутривенный иммуноглобулин при воспалительных миопатиях чаще всего используется при неэффективности кортикостероидной терапии. У детей и пожилых, а также у других категорий больных с высоким риском развития осложнений при кортикостероидной терапии в/в иммуноглобулин часто рассматривается как препарат первого выбора. В комбинированных исследованиях внутривенный иммуноглобулин вызвал клинически значимое улучшение у 20 из 23 больных с ДМ и 11 из 14 больных с ПМ (Dalakas et al., 1993). У больных с ДМ внутривенный иммуноглобулин уменьшал выраженность мышечной слабости, кожных изменений, отклонений иммунологических показателей, а также увеличивал плотность капилляров, снижал выявляемость мембраноатакующего комплекса в сосудах и степень экспрессии ГКГ-I на мышечных волокнах. О результатах контролируемых исследований, сравнивающих различные схемы лечения, не сообщалось, однако эмпирически иммуноглобулин чаще всего назначают в суммарной дозе 2 г/кг, которую вводят за 2–5 дней. Эффект в/в иммуноглобулина обычно держится не более 4–8 недель. Поэтому для поддержания эффекта на протяжении нескольких месяцев препарат продолжают вводить 1 раз в месяц («бустерами»). Если в течение 3–4 месяцев эффект отсутствует, то дальнейшее ежемесячное введение препарата нецелесообразно. Прием малых доз кортикостероидов внутрь и введение в/в иммуноглобулина могут действовать синергически, но для подтверждения этого эффекта необходимы контролируемые исследования.

Основные недостатки в/в иммуноглобулина — высокая стоимость и короткая продолжительность эффекта, делающая необходимым его ежемесячное поддержи-

вающее введение. Побочные эффекты в/в иммуноглобулина обычно минимальны, если скорость введения не превышает 200 мл/ч, а доза 0,08 мл/кг. Побочные реакции включают головную боль, озноб, недомогание, миалгии, дискомфорт в грудной клетке, а также повышение артериального давления, которое часто корректируется снижением скорости инфузии. Анафилактические реакции наблюдаются редко, но возможны в том случае, когда у больного низкий уровень IgA (возможно, вследствие наличия антител к нему), а в препарате иммуноглобулина содержится хотя бы небольшое количество IgA (Thornton, Ballow, 1993). Возможно также токсическое действие на почки, особенно у лиц с почечной дисфункцией. Описаны случаи асептического менингита, чаще у больных с мигренью. Существует также повышенный риск тромбоэмболических осложнений, поскольку в/в иммуноглобулин повышает вязкость сыворотки.

Механизм действия в/в иммуноглобулина остается неясным. Экспериментальные данные показывают, что высокие дозы иммуноглобулина способны ослаблять комплемент-зависимое иммунное повреждение (Basta et al., 1989), что может объяснять его терапевтическое действие. Кроме того, в/в иммуноглобулин может тормозить отложение комплемента, нейтрализовывать цитокины, препятствовать Fc-рецептор — опосредованному фагоцитозу, снижать продукцию аутоантител (за счет отрицательной обратной связи) или осуществлять иное модуляторное действие, связанное с наличием антиидиотипических антител (Dalakas et al., 1997). Механизм действия в/в иммуноглобулина при воспалительных миопатиях у человека еще предстоит выяснить.

Циклофосфамид и циклоспорин также применялись при ДМ и ПМ, однако их побочные эффекты, возможность стойких осложнений при умеренной эффективности ограничивает их применение только определенными случаями с агрессивным течением, резистентностью к кортикостероидам и нарастающими системными проявлениями. Отсутствие контролируемых испытаний этих соединений (отдельно или в комбинации с другими препаратами) также ограничивают их использование. Циклофосфамид назначают внутрь в дозе 1–2,5 мг/кг/сут, число лейкоцитов на фоне лечения не должно опускаться ниже 2500/мкл. Из-за серьезных побочных эффектов — геморрагический цистит, алоpecia, бесплодие, угнетение костного мозга, а также повышение риска развития злокачественных опухолей — препарат используется лишь как последний ресурс. В этой ситуации он может применяться по схеме, применяемой при лечении некротических васкулитов, — 3 г в/в за 5–6 дней под контролем количества лейкоцитов и гранулоцитов, в последующем необходима поддерживающая терапия в виде ежемесячных введений в дозе 750–1000 мг/м².

Циклоспорин, тормозящий активацию Т-клеток интерлейкином-2 или другие реакции, активирующие Т-клетки, действует, связываясь со специфическим иммунофилином (Walsh et al., 1992) и может вызывать нефротоксическое и гепатотоксическое действие, а также артериальную гипертензию. В нескольких исследованиях, проведенных на небольших группах больных с ДМ и ПМ, отмечен положительный эффект циклоспорина (Heckmatt et al., 1989; Mehregan, Su, 1993), однако высокая стоимость препарата и его потенциальные побочные действия ограничивают его применение. Лечение начинают с дозы 6 мг/кг/сут, в последующем ее снижают до 4 мг/кг/сут, чтобы снизить риск нефротоксического действия. Контроль концентрации препарата в сыворотке может сделать его применение более безопасным. Рекомендуемый уровень препарата в сыворотке — от 100 до 150 мкг/мл.

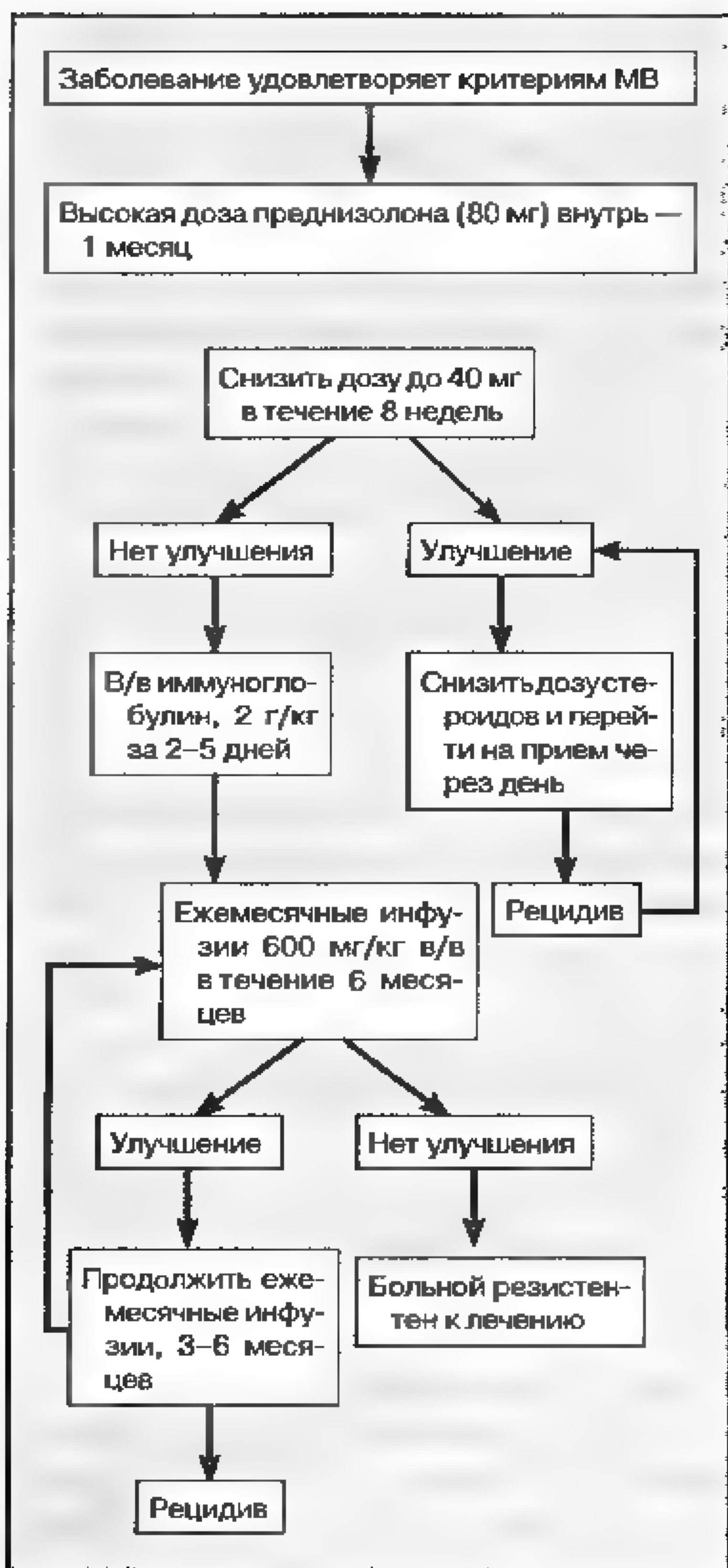


Рис. 10.6. Лечение миозита с включениями (МВ)

Теоретически плазмаферез может оказывать положительный эффект при воспалительных миопатиях, особенно при ДМ, поскольку способен снижать уровень циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов. Однако в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 39 больных с ПМ и ДМ, резистентных к кортикостероидам, не удалось показать эффективность плазмафереза (Miller et al., 1991).

Наиболее важная особенность, отличающая МВ от ДМ и ПМ, — низкая эффективность иммуносупрессивной терапии. В случаях ПМ, резистентных к кортикостероидам, повторная биопсия часто выявляет морфологические признаки МВ (Amato et al., 1996). Тем не менее небольшой процент больных с МВ положительно реагирует на кортикостероиды. Поэтому во всех случаях рекомендуется пробное 3-месячное лечение преднизолоном внутрь (рис. 10.6). В отсутствие эффекта показано назначение в/в иммуноглобулина. При двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 19 больных с МВ «функционально значимое улучшение отмечено в 6 (28%) случаях (Dalakas et al., 1997a). Однако в лучшем случае эффект был умеренным, тем не менее исследование на небольшом числе больных могло не выявить в достаточной степени положительный эффект в/в иммуноглобулина при МВ. Необходимы дальнейшие исследования патогенеза этого заболевания и поиски его эффективного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Amato A.A., Gronseth G.S., Jackson C.E. et al. Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries. *Ann. Neurol.* 1996; 40: 581–586.
- Aranata K., Engel A.G. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells. *Ann. Neurol.* 1984; 16: 193–208.
- Arahata K., Engel A.G. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. III: Immunoelectron microscopy aspects of cell-mediated muscle fiber injury. *Ann. Neurol.* 1986; 19: 112–125.
- Arahata K., Engel A.G. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. IV: Cell-mediated cytotoxicity and muscle fiber necrosis. *Ann. Neurol.* 1988 A; 23: 168–173.
- Arahata K., Engel A.G. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. V: Identification and quantitation of T8 + cytotoxic and T8 + suppressor cells. *Ann. Neurol.* 1988B; 23: 493–499.
- Argov Z., Tiram E., Eisenberg I. et al. Various types of hereditary inclusion body myopathies map to chromosome 9p1-ql. *Ann. Neurol.* 1997; 41: 548–551.
- Arsura E., Brunner N.G., Namba T., Grob D. High-dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis. *Arch. Neurol.* 1985; 42: 1149–1153.
- Asbury A.K., Arnason B.G., Adams R.D. The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis: its role in pathogenesis. *Medicine.* 1969; 48: 173–215.
- Askanas V., Engel W.K. New advances in the understanding of sporadic inclusion-body myositis and hereditary inclusion-body myopathies. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1995; 7: 486–496.
- Askanas V., Engel W.K., Alvarez R.B. Light and electron microscopic localization of beta-amyloid protein in muscle biopsies of patients with inclusion-body myositis. *Am. J. Pathol.* 1992; 41: 31–36.
- Askanas V., McFerrin J., Alvarez R.B. et al. Beta APP gene transfer into cultured human muscle induces inclusion-body myositis aspects. *Neuroreport.* 1997; 8: 2155–2158.
- Askari A.D. The heart in polymyositis and dermatomyositis. *Mt. Sinai J. Med.* 1988; 55: 479–482.
- Bain P.G., Motomura M., Newsom-Davis J. et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert—Eaton myasthenic syndrome. *Neurology.* 1996; 47: 678–683.
- Barnes B.E., Mawr B. Dermatomyositis and malignancy: a review of the literature. *Ann. Intern. Med.* 1976; 84: 68–76.
- Basta M., Kirshbom P., Frank M.M., Fries L.F. Mechanism of therapeutic effect of high-dose intravenous immunoglobulin: attenuation of acute, complement—dependent immune damage in a guinea pig model. *J. Clin. Invest.* 1989; 84: 1974–1981.
- Behrens L., Bender A., Johnson M.A., Hohlfeld R. Cytotoxic mechanisms in inflammatory myopathies: co-expression of Fas and protective Bcl-2 in muscle fibres and inflammatory cells. *Brain.* 1997; 120: 929–938.
- Ben-Smith A., Goodall J.C., Gaston J.S., Winer J.B. Stimulation of peripheral blood lymphocytes with *Campylobacter jejuni* generates a gamma/delta T cell response in patients with Guillain—Barre syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 1997; 109: 121–126.
- Bohan A., Peter J.B., Bowman R.L., Pearson C.M. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine.* 1977; 56: 255–286.
- Callen J.P. Malignancy in polymyositis/dermatomyositis. *Clin. Dermatol.* 1988; 6: 55–63.
- Carpenter S., Karpati G., Heller I., Eisen A. Inclusion body myositis: a distinct variety of idiopathic inflammatory myopathy. *Neurology.* 1978; 28: 8–17.
- Castleman B. The pathology of the thymus gland in myasthenia gravis. *Ann. NY Acad. Sci.* 1966; 135: 496–503.
- Chiba A., Kusunoki S., Obata H. et al. Serum anti-GQ-1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain—Barre syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology.* 1993; 43: 1911–1918.

- Chiba A., Kusunoki S., Shimizu T., Kanazawa I. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1 b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann. Neurol.* 1992; 31: 677–679.
- Chou S.M. Myxoviruslike structures in a case of human chronic polymyositis. *Science.* 1967; 158: 1453–1455.
- Connolly A.M., Pestronk A., Mehta S. et al. Serum IgM monoclonal autoantibody binding to the 301 to 314 amino acid epitope of beta-tubulin: clinical association with slowly progressive demyelinating polyneuropathy. *Neurology.* 1997; 48: 243–248.
- Dalakas M.C. Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 721–730.
- Dalakas M.C., Ilia I., Dambrosia J.M. et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1993–2000.
- Dalakas M.C., Ilia I., Gallardo E., Juarez C. Inclusion body myositis and paraproteinemia: incidence and immunopathologic correlations. *Ann. Neurol.* 1997A; 41: 100–104.
- Dalakas M.C., Sonies B., Dambrosia J. et al. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 1997B; 48: 712–716.
- de Carvalho M., Luis M.L. Relapsing chronic low-dose corticosteroid-responsive multifocal motor neuropathy with conduction block. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 1997; 37: 95–97.
- DeVere R., Bradley W.G. Polymyositis: its presentation, morbidity and mortality. *Brain.* 1975; 98: 637–666.
- Dyck P.J., Daube J., O'Brien P. et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 461–465.
- Dyck P.J., Lais A.C., Ohta M. et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo. Clin. Proc.* 1975; 50: 621–637.
- Dyck P.J., Litchy W.J., Kratz K.M. et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol.* 1994; 36: 838–845.
- Dyck P.J., O'Brien P.C., Oviatt K.F. et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann. Neurol.* 1982; 11: 136–141.
- Eaton L.M., Lambert E.H. Electromyography and electrical stimulation of nerves in diseases of motor units: observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. *J.A.M.A.* 1957; 163: 1117.
- Elmqvist D., Lambert E.H. Detailed analysis of neuromuscular transmission in a patient with the myasthenic syndrome sometimes associated with bronchogenic carcinoma. *Mayo. Clin. Proc.* 1968; 43: 689–713.
- Emslie-Smith A.M., Engel A.G. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann. Neurol.* 1990; 27: 343–356.
- Enders U., Karch H., Toyka K.V. et al. The spectrum of immune responses to *Campylobacter jejuni* and glycoconjugates in Guillain—Barre syndrome and in other neuroimmunological disorders. *Ann. Neurol.* 1993; 34: 136–144.
- Engel A.G. Myasthenic syndromes, in Engel A.G., Franzini-Armstrong C. (eds). *Myology.* New York, McGraw-Hill, 1994, pp. 1806–1835.
- Engel A.G., Arahata K. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. II: Phenotypes of autoinvasive cells in polymyositis and inclusion body myositis. *Ann. Neurol.* 1984; 16: 209–215.
- Engel A.G., Hohlfeld R., Banker B.Q. Inflammatory myopathies. in Engel A.G., Franzini-Armstrong C. (eds). *Myology.* New York. McGraw-Hill, 1994, pp. 1335–1383.
- Engel A.G., Lambert E.H., Howard F.M. Immune complexes (IgC and C3) at the motor end-plate in myasthenia gravis: ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiologic correlations. *Mayo. Clin. Proc.* 1977; 52: 267–280.
- Engel A.G., Nagel A., Fukuoka T. et al. Motor nerve terminal calcium channels in Lambert—Eaton myasthenic syndrome: morphologic evidence for depletion and that the depletion is mediated by autoantibodies. *Ann. NY Acad. Sci.* 1989; 560: 278–290.
- Engel A.G., Sahashi K., Fumagilli G. The immunopathology of acquired myasthenia gravis. *Ann. NY Acad. Sci.* 1981; 377: 158–174.
- Epstein M.A., Sladky J.T. The role of plasmapheresis in childhood-Guillain—Barre syndrome. *Ann. Neurol.* 1990; 28: 65–69.

- Euwer R.L., Sontheimer R.D. Amyopathic dermatomyositis: a review. *J. Invest. Dermatol.* 1993; 100: 124 S–127 S.
- Fambrough D.M., Drachman D.B., Satyamurti S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science.* 1973; 182: 293–295.
- Feasby T.E., Gilbert J.J., Brown W.F. et al. An acute axonal form of Guillain—Barre polyneuropathy. *Brain.* 1986; 109: 1115–1126.
- Flachenecker P., Wermuth P., Hartung H.P., Reiners K. Quantitative assessment of cardiovascular autonomic function in Guillain—Barre syndrome. *Ann. Neurol.* 1997; 42: 171–179.
- French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain—Barre Syndrome: Appropriate number of plasma exchanges in Guillain—Barre syndrome. *Ann. Neurol.* 1997; 41: 298–306.
- French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain—Barre Syndrome: Efficiency of plasma exchange in Guillain—Barre syndrome: role of replacement fluids. *Ann. Neurol.* 1987; 22: 753–761.
- French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain—Barre Syndrome: Plasma exchange in Guillain—Barre syndrome: one-year follow-up. *Ann. Neurol.* 1992; 32: 94–97.
- Fukunaga H., Engel A.G., Lang B. et al. Passive transfer of Lambert—Eaton myasthenic syndrome with IgG from man to mouse depletes the presynaptic membrane active zones. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1983; 80: 7636–7640.
- Fumagalli G., Engel A.G., Lindstrom J. Ultrastructural aspects of acetylcholine receptor turnover at the normal end-plate and in autoimmune myasthenia gravis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1982; 41: 567–579.
- Fyhr I.M., Moslemi A.R., Tarkowski A. et al. Limited T-cell receptor V gene usage in inclusion body myositis. *Scand. J. Immunol.* 1996; 43: 109–114.
- Gajdos P., Chevret S., Clair B. et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann. Neurol.* 1997; 41: 789–796.
- Goebels N., Michaelis D., Engelhardt M. et al. Differential expression of perforin in muscle-infiltrating T cells in polymyositis and dermatomyositis. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 2905–2910.
- Gorson K.C., Allam G., Ropper A.H. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology.* 1997; 48: 321–328.
- Gottdiener J.S., Sherber H.S., Hawley R.J., Engel W.K. Cardiac manifestations in polymyositis. *Am. J. Cardiol.* 1978; 41: 1141–1149.
- Grob D., Brunner N.G., Namba T. The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. *Ann. NY Acad. Sci.* 1981; 377: 652–669.
- Guillain—Barre Syndrome Steroid Trial Group: Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain—Barre syndrome. *Lancet.* 1993; 341: 586–590.
- Guillain—Barre Syndrome Study Group: Plasmapheresis and acute Guillain—Barre syndrome. *Neurology.* 1985; 35: 1096–1104.
- Gutmann L., Crosby T.W., Takamori M., Martin J.D. The Eaton—Lambert syndrome and autoimmune disorders. *Am. J. Med.* 1972; 53: 354–356.
- Hafer—Macko C., Hsieh S.T., Li C.Y. et al. Acute motor axonal neuropathy: an antibody-mediated attack on axolemma. *Ann. Neurol.* 1996; 40: 635–644.
- Hafer—Macko C.E., Sheikh K.A., Li C.Y. et al. Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 625–635.
- Hahn A.F. Experimental allergic neuritis (BAN) as a model for the immune-mediated demyelinating neuropathies. *Rev. Neurol.* 1996; 152: 328–332.
- Hahn A.F., Bolton C.F., Pillay N. et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain.* 1996; 119: 1055–1066.
- Hahn A.F., Bolton C.F., Zochodne D., Feasby T.E. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain.* 1996; 119: 1067–1077.
- Hall S.M., Hughes R.A.C., Atkinson P.F. et al. Motor nerve biopsy in severe Guillain—Barre syndrome. *Ann. Neurol.* 1992; 31: 441–444.

- Hartung H.P., Pollard J.D., Harvey G.K., Toyka K.V. Immunopathogenesis and treatment of the Guillain—Barre syndrome. Part 1. *Muscle Nerve*. 1995; 18: 137–153.
- Hartung H.P., Pollard J.D., Harvey G.K., Toyka K.V. Immunopathogenesis and treatment of the Guillain—Barre syndrome. Part 2. *Muscle Nerve*. 1995; 18: 137–153.
- Harvey G.K., Gold R., Hartung H.P., Toyka K.V. Non-Neurol-specific T lymphocytes can orchestrate inflammatory peripheral neuropathy. *Brain*. 1995; 118: 1263–1272.
- Heckmatt J., Hasson N., Saunders C. et al. Cyclosporin in juvenile dermatomyositis. *Lancet*. 1989; 13: 1063–1066.
- Henriksson K.G., Lindvall B. Polymyositis and dermatomyositis — diagnosis, treatment and prognosis. *Prog. Neurobiol.* 1990; 35: 181–193.
- Ho T.W., Hsieh S.T., Nachamkin I. et al. Motor nerve terminal degeneration provides a potential mechanism for rapid recovery in acute motor axonal neuropathy after *Campylobacter* infection. *Neurology*. 1997; 48: 717–724.
- Hohlfeld R., Kalies I., Kohleisen B. et al. Myasthenia gravis: stimulation of antireceptor autoantibodies by autoreactive T cell lines. *Neurology*. 1986; 36: 618–621.
- Ilia I., Gallardo E., Gimeno R. et al. Signal transducer and activator of transcription 1 in human muscle: implications in inflammatory myopathies. *Am. J. Pathol.* 1997; 151: 81–88.
- Jahnke U., Fischer E.H., Alvord E.C. Sequence homology between certain viral proteins and proteins related to encephalomyelitis and neuritis. *J. Immunol.* 1992; 148: 2446–2451.
- Jenkyn L.R., Brooks P.L., Forcier R.J. et al. Remission of the Lambert—Eaton syndrome and small cell anaplastic carcinoma of the lung induced by chemotherapy and radiotherapy. *Cancer*. 1980; 46: 1123–1127.
- Joffe M.M., Love L.A., Leff R.L. et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am. J. Med.* 1993; 94: 379–387.
- Kissel J.T., Levy R.J., Mendell J.R., Griggs R.C. Azathioprine toxicity in neuromuscular disease. *Neurology*. 1986; 36: 35–39.
- Kissel J.T., Mendell J.R., Rammohan K.N. Microvascular deposition of complement membrane attacks complex in dermatomyositis. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 329–334.
- Kuwabara S., Nakajima M., Matsuda S., Hattori T. Magnetic resonance imaging at the demyelinating foci in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 1997; 48: 874–877.
- Lang B., Johnston I., Leys K. et al. Autoantibody specificities in Lambert—Eaton myasthenic syndrome. *Ann. NY Acad. Sci.* 1993; 681: 382–393.
- Lang B., Newsom-Davis J., Wray D. et al. Autoimmune aetiology for myasthenic (Eaton—Lambert) syndrome. *Lancet*. 1981; 2: 224–226.
- Lang B., Vincent A., Murray N.M., Newsom-Davis J. Lambert—Eaton myasthenic syndrome: immunoglobulin G inhibition of Ca^{2+} flux in tumor cells correlates with disease severity. *Ann. Neurol.* 1989; 25: 265–271.
- Lanska D.J. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology*. 1990; 40: 1828–1829.
- Lennon V.A., Lindstrom J.M., Seybold M.E. Experimental autoimmune myasthenia gravis: cellular and humoral immune responses. *Ann. NY Acad. Sci.* 1976; 214: 283–299.
- Limburg P.C., The T.H., Hummel-Tappel E., Oosterhuis H.J. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenic gravis. *J. Neurol. Sci.* 1983; 58: 357–370.
- Lindberg C., Borg K., Edstrom L. et al. Inclusion body myositis and Welander distal myopathy: a clinical, neurophysiological and morphological comparison. *J. Neurol. Sci.* 1991; 103: 76–81.
- Maier H., Schmidbauer M., Pfausler B. et al. Central nervous system pathology in patients with the Guillain—Barre syndrome. *Brain*. 1997; 120: 451–464.
- Manfredini E., Nobile-Orazio E., Allaria S., Scarlato G. Anti-alpha and beta-tubulin IgM antibodies in dysimmune neuropathies. *J. Neurol. Sci.* 1995; 133: 79–84.
- Mantegazza R., Andreetta F., Bernasconi P. et al. Analysis of T cell receptor repertoire of muscle-infiltrating T lymphocytes in polymyositis: restricted V alpha/beta rearrangements may indicate antigen-driven selection. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 2880–2886.

- Mantegazza R., Antozzi C., Peluchetti D. et al. Azathioprine as a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia gravis. *J. Neurol.* 1988; 235: 449–453.
- Massa R., Weller B., Karpati G. et al. Familial inclusion body myositis among Kurdish—Iranian Jews. *Arch. Neurol.* 1991; 48: 519–522.
- McEvoy K.M., Windebank A.J., Daube J.R., Low P.A. 3,4-Diamino-pyridine in the treatment of Lambert—Eaton myasthenic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 1567–1571.
- Mehregan D.R., Su W.P. Cyclosporine treatment for dermatomyositis/polymyositis. *Cutis.* 1993; 51: 59–61.
- Melendez-Vasquez C., Redford J., Choudhary P.P. et al. Immunological investigation of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J. Neuroimmunol.* 1997; 73: 124–134.
- Mendell J.R., Sahenk Z., Gales T., Paul L. Amyloid filaments in inclusion body myositis: novel findings provide insight into nature of filaments. *Arch. Neurol.* 1991; 48: 1229–1234.
- Meriney S.D., Hulsizer S.C., Lennon V.A., Grinnell A.D. Lambert—Eaton myasthenic syndrome immunoglobulins react with multiple types of calcium channels in small-cell lung carcinoma. *Ann. Neurol.* 1996; 40: 739–749.
- Metzger A.L., Bohan A., Goldberg L.S. et al. Polymyositis and dermatomyositis: combined methotrexate and corticosteroid therapy. *Ann. Intern. Med.* 1974; 81: 182–189.
- Miller F.W., Leitman S.F., Cronin M.E. et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1380–1384.
- Miller R.G., Parry G.J., Pfaeffl W. et al. The spectrum of peripheral neuropathy associated with ARC and AIDS. *Muscle Nerve.* 1988; 11: 857–863.
- Milner P., Lovelidge C.A., Taylor W.A., Hughes R.A. PO myelin protein produces experimental allergic neuritis in Lewis rats. *J. Neurol. Sci.* 1987; 79: 275–285.
- Mimori T. Structures targeted by the immune system in myositis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1996; 8: 521–527.
- Mirabella M., Alvarez R.B., Bilak M. et al. Difference in expression of phosphorylated tau epitopes between sporadic inclusion-body myositis and hereditary inclusion-body myopathies. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1996; 55: 774–786.
- Mirabella M., Alvarez R.B., Engel W.K. et al. Apolipoprotein E and apolipoprotein E messenger RNA in muscle of inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol.* 1996; 40: 864–872.
- Morgenthaler T.I., Brown L.R., Colby T.V. et al. *Thymoma Mayo Clin. Proc.* 1993; 68: 1110–1123.
- Motomura M., Lang B., Johnston I. et al. Incidence of serum anti-P/O-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert—Eaton myasthenic syndrome. *J. Neurol. Sci.* 1997; 147: 35–42.
- Moulin D.E., Hagen N., Feasby T.E. et al. Pain in Guillain—Barre syndrome. *Neurology.* 1997; 48: 328–331.
- Muchnik S., Losavio A.S., Vidal A. et al. Long-term follow-up of Lambert—Eaton syndrome treated with intravenous immuno—globulin. *Muscle Nerve.* 1997; 20: 674–678.
- Murakami N., Ihara Y., Nonaka I. Muscle fiber degeneration in distal myopathy with rimmed vacuole formation. *Acta Neuropathol.* 1995; 89: 29–34.
- Myasthenia Gravis Clinical Study Group: A randomized clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis: results of the second interim analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1993; 56: 1157–1163.
- Nagel A., Engel A.G., Lange B. et al. Lambert—Eaton myasthenic syndrome IgG depletes presynaptic membrane active zone particles by antigenic modulation. *Ann. Neurol.* 1988; 24: 552–558.
- Namba T., Brown S.B., Grob D. Neonatal myasthenia gravis: report of two cases and review of the literature. *Pediatrics.* 1970; 45: 488–504.
- Nevo Y., Pestronk A., Kornberg A.J. et al. Childhood chronic inflammatory demyelinating neuropathies: clinical course and long-term follow-up. *Neurology.* 1996; 47: 98–102.
- Newsom-Davis J., Leys K., Vincent A. et al. Immunological evidence for the co-existence of the Lambert—Eaton myasthenic syndrome and myasthenia gravis in two patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1991; 54: 452–453.
- Newsom-Davis J., Murray N.M. Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert—Eaton myasthenic syndrome. *Neurology.* 1984; 34: 480–485.

- Nicolle M.W., Stewart D.J., Remtulla H. et al. Lambert—Eaton myasthenic syndrome presenting with severe respiratory failure. *Muscle Nerve*. 1996; 19: 1328–1333.
- Oddis C.V., Medsger T.A. Current management of polymyositis and dermatomyositis. *Drugs*. 1989; 37: 382–390.
- Oh S.J., Kim D.S., Head T.C., Claussen G.C. Low-dose guanidine and pyridostigmine: relatively safe and effective long-term symptomatic therapy in Lambert—Eaton myasthenic syndrom. *Muscle Nerve*. 1997; 20: 1146–1152.
- O'Neill J.H., Murray N.M., Newsom-Davis J. The Lambert—Eaton myasthenic syndrome: a review of 50 cases. *Brain*. 1988; 11: 577–596.
- Oosterhuis H.J. The natural course of myasthenia gravis: a long-term follow up study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1989; 52: 1121–1127.
- Oosterhuis H.J., Limburg P.C., Hummel-Tappel E. The TH: Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part 2. Clinical and serological follow-up of individual patients. *J. Neurol. Sci.* 1983; 58: 371–385.
- Ozdemir C., Young R.R. The results to be expected from electrical testing in the diagnosis of myasthenia gravis. *Ann. NY Acad. Sci.* 1976; 274: 203–222.
- Pachman L.M. Juvenile dermatomyositis. *Mt. Sinai J. Med.* 1988; 55: 465–470.
- Papatestas A.E., Genkins G., Kornfeld P. et al. Effects thymectomy in myasthenia gravis. *Ann. Surg.* 1987; 206: 79–88.
- Penn A.S., Jaretzki A. 3d, Wolff M et al. Thymic abnormalities antigen or antibody? Response to thymectomy in myasthenia gravis. *Ann. NY Acad. Sci.* 1981; 377: 786–804.
- Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain—Barre Syndrome Trial Group: Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain—Barre syndrome. *Lancet*. 1997; 349: 225–230.
- Plotz P.H., Dalakas M., Leff R.L. et al. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: polymyositis, dermatomyositis, and related disorders. *Ann. Intern. Med.* 1989; 111: 143–157.
- Prevots D.R., Sutler R.W. Assessment of Guillain—Barre syndrome mortality and morbidity in the United States: implications for acute flaccid paralysis surveillance. *J. Infect. Dis.* 1997; 175: S 151–S 155.
- Pruitt J.N. 2nd, Showalter C.J., Engel A.G. Sporadic inclusion body myositis: counts of different types of abnormal fibers. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 139–143.
- Roberts M., Willison H., Vincent A., Newsom-Davis J. Serum factor in Miller Fisher variant of Guillain—Barre syndrome and neurotransmitter release. *Lancet*. 1994; 343: 454–455.
- Roscelli J.D., Bass J.W., Pang L. Guillain—Barre syndrome and influenza vaccination in the U.S. Army, 1980–1988. *Am. J. Epidemiol.* 1991; 133: 952–955.
- Rostrami A., Gregorian S.K. Peptide 53–78 of myelin P2 protein is T cell epitope for the induction of experimental autoimmune neuritis. *Cell. Immunol.* 1991; 132: 433–441.
- Rostrami A., Gregorian S.K., Brown M.J., Pleasure D.E. Induction of severe experimental autoimmune neuritis with a synthetic peptide corresponding to the 53–78 amino acid sequence of the myelin P2 protein. *J. Neuroimmunol.* 1990; 30: 145–151.
- Rubinstein A.E., Horowitz S.H., Bender A.N. Cholinergic dysautonomia and Eaton—Lambert syndrome. *Neurology*. 1979; 29: 720–723.
- Sahashi K., Engel A.G., Lambert E.H., Howard F.M. Jr. Ultrastructural localization of the terminal and lytic ninth complement component (C9) at the motor end-plate in myasthenia gravis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1980; 39: 160–172.
- Said G., Lacroix C., Chemouilli P. et al. Cytomegalovirus neuropathy in acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and pathological study. *Ann. Neurol.* 1991; 29: 139–146.
- Sanders D.B., Howard J.F. Jr., Massey J.M. 3,4-Diaminopyridine in Lambert—Eaton myasthenic syndrome and myasthenia gravis. *Ann NY Acad. Sci.* 1993; 681: 588–590.
- Santorelli F.M., Sciacco M., Tanji K. et al. Multiple mitochondrial 3NA deletions in sporadic inclusion body myositis: a study of 56 patients. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 789–795.

- Schady W., Goulding P.J., Lecky B.R. et al. Massive nerve root enlargement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1996; 61: 636–640.
- Schlesinger I., Soffer D., Losses A. et al. Inclusion body myositis: atypical clinical presentations. *Eur. Neurol.* 1996; 36: 89–93.
- Schmidt B., Toyka K.V., Keifer R. et al. Inflammatory infiltrates in sural nerve biopsies in Guillain—Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *Muscle Nerve.* 1996; 19: 474–487.
- Schneider C., Gold R., Dalakas M.C. et al. MHC class I—mediated cytotoxicity does not induce apoptosis in muscle fibers nor in inflammatory T cells: studies in patients with polymyositis, dermatomyositis, and inclusion body myositis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1996; 55: 1205–1209.
- Schnonberger L.B., Bregman D.J., Sullivan-Bolyai J.Z. et al. Guillain—Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976–1977. *Am. J. Epidemiol.* 1979; 110: 105–123.
- Schumacher H.R., Schimmer B., Gordon G.V. et al. Articular manifestations of polymyositis and dermatomyositis. *Am. J. Med.* 1979; 67: 287–292.
- Schwimmbeck P.L., Dyrberg T., Drachman D.B., Oldstone M.B. Molecular mimicry and myasthenia gravis: an autoantigenic site of the acetylcholine receptor α subunit that has biologic activity and reacts immunochemically with herpes simplex virus. *J. Clin. Invest.* 1989; 84: 1174–1180.
- Sekul E.A., Chow C., Dalakas M.C. Magnetic resonance imaging of the forearm as a diagnostic aid in patients with sporadic inclusion body myositis. *Neurology.* 1997; 48: 863–866.
- Sghirlanzoni A., Peluchetti D., Mantegazza R. et al. Myasthenia gravis: prolonged treatment with steroids. *Neurology.* 1984; 34: 170–174.
- Shahar E., Shorer Z., Roifman C.M. et al. Immune globulins are effective in severe pediatric Guillain—Barre syndrome. *Pediatr. Neurol.* 1997; 16: 32–36.
- Sharief M.K., Ingram D.A., Swash M. Circulating tumor necrosis factor- α correlates with electrodiagnostic abnormalities in Guillain—Barre syndrome. *Ann. Neurol.* 1997; 42: 68–73.
- Simmons Z., Wald J.J., Alberts J.W. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: I. Presentation, electrodiagnostic studies, and initial clinical course, with comparison to adults. *Muscle Nerve.* 1997; 20: 1008–1015.
- Sivakumar K., Semino-Mora C., Dalakas M.C. An inflammatory, familial, inclusion body myositis with autoimmune features and a phenotype identical to sporadic inclusion body myositis: studies in three families. *Brain.* 1997; 120: 653–661.
- Sivieri S., Ferrarini A.M., Lolli F. et al. Cytokine pattern in the cerebrospinal fluid from patients with GBS and CIDP. *J. Neurol. Sci.* 1997; 147: 93–95.
- Sorensen T.T., Holm E.B. Myasthenia gravis in the county of Viborg, Denmark. *Eur. Neurol.* 1989; 29: 177–179.
- Stanley E.F., Drachman D.B. Effect of myasthenic immunoglobulin on acetylcholine receptors of intact mammalian neuromuscular junctions. *Science.* 1978; 200: 1285–1287.
- Stefansson K., Dieperink M.E., Richman D.P. et al. Sharing of antigenic determinants between the nicotinic acetylcholine receptor and proteins in *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, and *Klebsiella pneumoniae*: possible role in the pathogenesis of myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 221–225.
- Stewart J.D., McKelvey R., Durcan L. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in diabetics. *J. Neurol. Sci.* 1996; 142: 59–64.
- Sullivan D.B., Cassidy J.T., Petty R.E. Dermatomyositis in the pediatric patient. *Arthritis Rheum.* 1977; 20: 327–331.
- Sunohara N., Nonaka I., Kamei N., Satoyoshi E. Distal myopathy with rimmed vacuole formation: a follow-up study. *Brain.* 1989; 112: 65–83.
- Takamori M., Hamada T., Komai K. et al. Synaptotagmin can cause an immune-mediated model of Lambert—Eaton myasthenic syndrome in rats. *Ann. Neurol.* 1994; 35: 74–80.
- Takamori M., Iwasa K., Komai K. Antibodies to synthetic peptides of the $\alpha 1A$ subunit of the voltage-gated calcium channel in Lambert—Eaton myasthenic syndrome. *Neurology.* 1997; 58: 1261–1265.

- Targoff I.N. Humoral immunity in polymyositis/dermatomyositis. *J. Invest. Dermatol.* 1993; 100: 116 S–123 S.
- The Dutch Guillain—Barre Study Group: Treatment of the Guillain—Barre syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: a pilot study. *Ann. Neurol.* 1994; 35: 749–752.
- Thornton C.A., Ballou M. Safety of intravenous immunoglobulin. *Arch. Neurol.* 1993; 50: 135.
- Tindall R.S. Humoral immunity in myasthenia gravis: biochemical characterization of acquired antireceptor antibodies and clinical correlations. *Ann. Neurol.* 1981; 10: 437–447.
- Tindall R.S., Rollins J.A., Phillips J.T. et al. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 719–724.
- Toyka K.V., Drachman D.B., Griffin D.E. et al. Myasthenia gravis: study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. *N. Engl. J. Med.* 1977; 296: 125–131.
- Tymms K.E., Webb J. Dermatopolymyositis and other connective tissue diseases: a review of 105 cases. *J. Rheumatol.* 1985; 12: 1140–1148.
- Tzartos S.J., Kokla A., Walgrave S.L., Conti-Tronconi B.M. Localization of the main immunogenic region of human muscle acetylcholine receptor to residues 67–76 of the alpha subunit. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988; 85: 2899–2903.
- Tzartos S.J., Seybold M.E., Lindstrom J.M. Specificities of antibodies to acetylcholine receptors in sera from myasthenia gravis patients measured by monoclonal antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1982; 79: 188–192.
- Uchitel O.D., Protti D.A., Sanchez V. et al. P-type voltage-dependent calcium channel mediates presynaptic calcium influx and transmitter release in mammalian synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992; 89: 3330–3333.
- Van der Meche F.G.A., Schmitz P.I.M., Dutch Guillain—Barre Syndrome Study Group. High-dose intravenous immunoglobulin versus plasma exchange in Guillain—Barre syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1123–1129.
- Van Es H.W., Van den Berg L.H., Franssen H. et al. Magnetic resonance imaging of the brachial plexus in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology.* 1997; 48: 1218–1224.
- Viglione M.P., O'Shaughnessy T.J., Kim Y.I. Inhibition of calcium currents and exocytosis by Lambert—Eaton syndrome antibodies in human lung cancer cells. *J. Physiol.* 1995; 488: 303–317.
- Villanova M., Kawai M., Lubke U. et al. Rimmed vacuoles of inclusion body myositis and oculopharyngeal muscular dystrophy contain amyloid precursor protein and lysosomal markers. *Brain. Res.* 1993; 603: 343–347.
- Vriesendorp F.J., Mishu B., Blaser M.J., Koski C.L. Serum antibodies to GM1, GD1b, peripheral nerve myelin, and *Campylobacter jejuni* in patients with Guillain—Barre syndrome and controls: correlation and prognosis. *Ann. Neurol.* 1993; 34: 130–135.
- Walsh C.T., Zydowsky L.D., McKeon F.D. Cyclosporin A, the cyclophilin class of peptidylprolyl isomerases, and blockade of T cell signal transduction. *J. Biol. Chem.* 1992; 267: 13115–13118.
- Waterman S.A., Lang B., Newsom—Davis J. Effect of Lambert—Eaton myasthenic syndrome antibodies on autonomic neurons in the mouse. *Ann. Neurol.* 1997; 42: 147–156.
- Wiedemann H.P., Matthay R.A. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. *Clin. Chest. Med.* 1989; 10: 677–22.
- Willison H.J., Veitch J., Paterson G., Kennedy P.G. Miller Fisher syndrome is associated with serum antibodies to GQ1b ganglio-side. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1993; 56: 204–206.
- Yang C.C., Alvarez R.B., Engel W.K., Askanas V. Increase of nitric oxide synthases and nitrotyrosine in inclusion body myositis. *Neuroreport.* 1996; 8: 153–158.
- Yuki N., Takahashi M., Tagawa Y. et al. Association of *Campylobacter jejuni* serotype with antiganglioside antibody in Gullain—Barre syndrome and Fisher's syndrome. *Ann. Neuro.* 1997; 42: 28–33.
- Yunis E.J., Samaha F.J. Inclusion body myositis. *Lab. Inves.* 1971; 25: 240–248.

ЭКСТРАПИРАМИДНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Дж. Б. Пенни, Э.В. Юнг

Термин «экстрапирамидные расстройства» используется для обозначения состояний, которые характеризуются патологическими изменениями качества или количества спонтанных движений, осуществляемых скелетными мышцами. При этом часто происходят и изменения мышечного тонуса (сопротивления мышц пассивному растяжению). В то же время паралич (слабость мышц) не относят к экстрапирамидным расстройствам. Из классических экстрапирамидных расстройств некоторые (например, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, гемибаллизм) связаны со специфической патологией базальных ганглиев или их связей. Другие экстрапирамидные расстройства, такие как тики или идиопатическая торсионная дистония, предположительно вызваны дисфункцией базальных ганглиев, но патоморфологических изменений в этой области мозга при обычном исследовании у больных с этими заболеваниями не выявляют. Хотя тремор обычно рассматривают как экстрапирамидное расстройство, только определенные типы тремора, по-видимому, связаны с дисфункцией базальных ганглиев, тогда как другие его типы возникают вследствие дисфункции мозжечка, таламуса, ствола мозга и даже периферических нервов. Спастичность — изменение мышечного тонуса, возникающее в результате поражения пирамидной системы и нисходящих стволово-спинальных путей.

В данной главе рассмотрены наиболее частые синдромы и заболевания, связанные с дисфункцией экстрапирамидной системы. Для того, чтобы понять патогенез каждого из этих состояний, важно знать анатомию и нейрохимию базальных ганглиев и их связей.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И НЕЙРОХИМИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ

Структура базальных ганглиев

К базальным ганглиям относят хвостатое ядро, скорлупу, внутренний и наружный сегменты бледного шара (паллидума), субталамическое ядро, компактную и ретикулярную части черной субстанции, — все эти структуры располагаются в глубин-

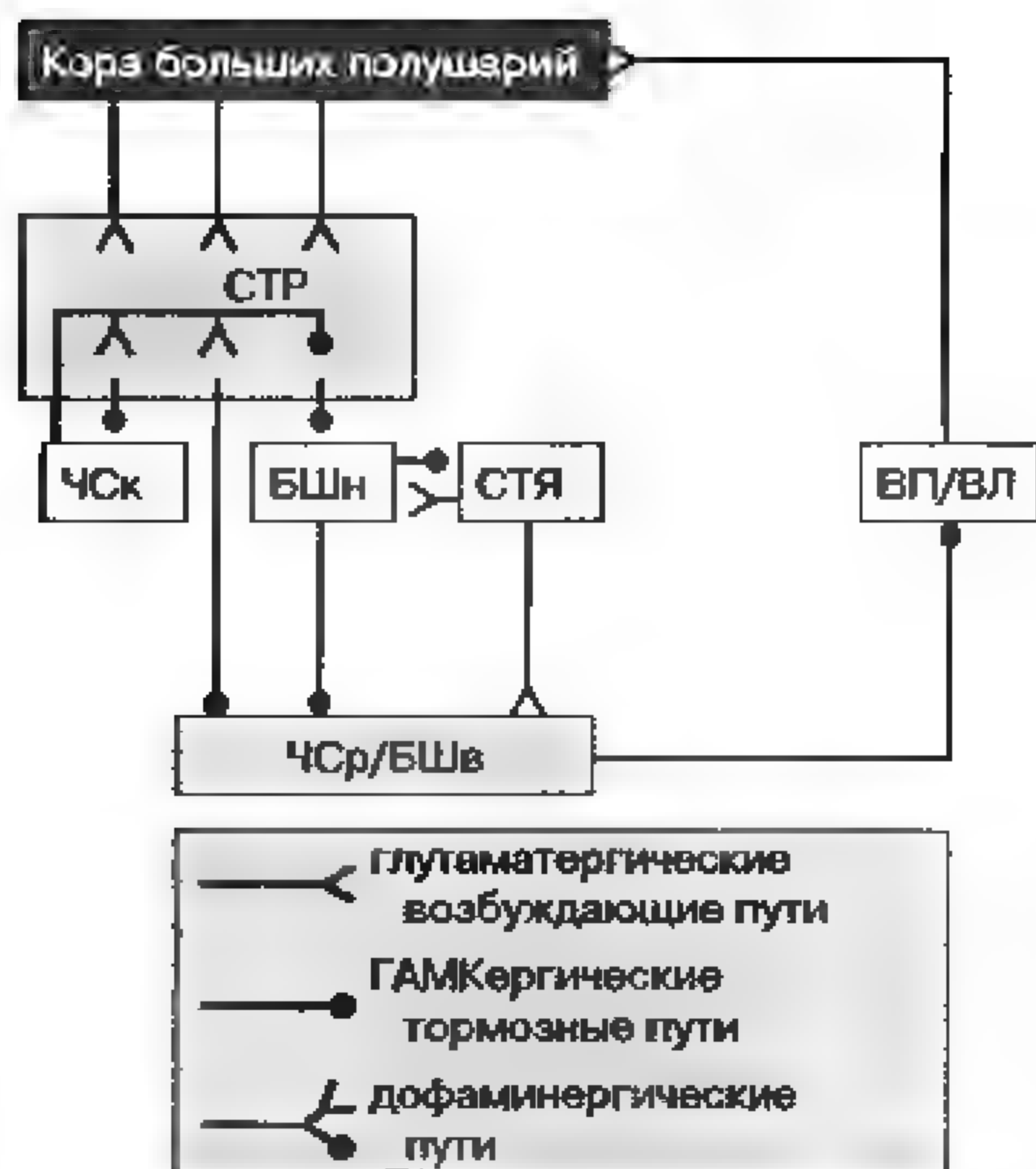


Рис. 11.1. Нейроанатомическая организация экстрапирамидной системы:

СТР — стриатум; ЧСк — компактная часть черной субстанции; СТЯ — субталамическое ядро; БШн — наружный сегмент бледного шара; ЧСр — ретикулярная часть черной субстанции; БШв — внутренний сегмент бледного шара; ВП/ВЛ — вентральное переднее и вентральное латеральное ядра таламуса

от интрааминарных ядер таламуса. Основной дофаминергический путь к стриатуму начинается от компактной части черной субстанции и вентральной покрышки. Серотонинергическую и норадренергическую афферентацию хвостатое ядро и скорлупа получают, соответственно, от ядер шва и голубого пятна, расположенных в стволе мозга.

Стриатум имеет мозаичное строение и состоит из двух по-разному устроенных зон (компартаментов) — матрикса и стриосом (Graybiel, 1995). Стриосомы — связанные между собой скопления клеток, окруженные матриксом. Стриосомы и матрикс впервые были выявлены при окрашивании срезов стриатума на ацетилхолинэстеразу. В отличие от матрикса, для стриосом характерен низкий уровень окрашивания на этот фермент (Graybiel, Ragsdale, 1983). Матрикс и стриосомы имеют различные связи. Моторные и сенсорные зоны коры проецируются преимущественно на матрикс скорлупы, в то время как ассоциативные зоны и поясная кора — на матрикс хвостатого ядра. Эти проекции соматотопически и функционально обособлены. Матрикс не только получает основную афферентацию от нейронов III и IV слоев коры больших полушарий, но также афферентацию от таламуса, вентральной покрышки и дорсальных отделов компактной части черной субстанции. Стриосомы получают афферентацию от глубоких слоев медиальных отделов префронтальной коры, височной коры

ных отделах переднего мозга (Albin et al., 1989). Кора больших полушарий и ствол проецируются на хвостатое ядро и скорлупу, которые через бледный шар и ретикулярную часть черной субстанции связаны с таламусом и стволом мозга, а те, в свою очередь, проецируются на кору больших полушарий или спинной мозг (рис. 11.1).

Стриатум. Хвостатое ядро, скорлупа, прилежащее ядро и обонятельный бугорок имеют сходную гистологическую структуру и в совокупности обозначаются как стриатум (Graybiel, Ragsdale, 1983). Хвостатое ядро играет важную роль в регуляции когнитивных функций, а скорлупа — в координации движений. Эти две зоны получают основную афферентацию от коры больших полушарий. Эта афферентация имеет возбуждающий характер и опосредуется выделением глутамата. Хвостое ядро получает афферентацию от ассоциативных зон коры, в то время как скорлупа — преимущественно от первичных моторных и сенсорных зон (Graybiel, 1995). Хвостатое ядро и скорлупа получают также возбуждающую афферентацию

(особенно от островка), латеробазальных отделов миндалины, а также от вентральных отделов компактной части черной субстанции.

Благодаря афферентации, поступающей в стриосомы и матрикс от различных отделов головного мозга, базальные ганглии способны регулировать лимбические и сенсомоторные функции (Mink, Thach, 1993; Graybiel, 1995). Хотя роль кругов, замыкающихся через матрикс и стриосомы, в патогенезе различных заболеваний базальных ганглиев продолжает исследоваться, предполагают, что стриосомные круги вовлечены в патогенез тиков, обсессивно-компульсивного синдрома и дефицита внимания с гиперактивностью, тогда как матриксные круги в большей степени вовлечены в патогенез двигательных (сенсомоторных) расстройств.

Подавляющее большинство (90%) клеток стриатума составляют средние шиповидные проекционные нейроны, оставшаяся часть — вставочные нейроны (Albin et al., 1989). В стриатуме выявляется несколько типов вставочных нейронов, в том числе нейроны, содержащие соматостатин, нейропептид Y и синтетазу оксида азота, которые сосредоточены исключительно в матриксе, а также крупные нешиповидные холинергические нейроны, которые расположены как в матриксе, так и в стриосомах и посылают свои отростки из одного компартамента в другой. У всех других стриарных нейронов дендриты расположены в том же компартаменте, что и их тела. Подавляющее большинство матриксных и стриосомных шиповидных проекционных нейронов используют в качестве нейромедиатора гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), а в качестве ко-медиаторов (ко-трансммиттеров) — энкефалин, субстанцию Р или динорфин (Penney, Young, 1986). Большинство ГАМК/энкефалинергических нейронов проецируются на наружный сегмент бледного шара (Albin et al., 1989, 1992), тогда как ГАМК/субстанция Р/динорфинергические нейроны иннервируют внутренний сегмент бледного шара и ретикулярную часть черной субстанции. Стриосомные проекционные нейроны — это преимущественно ГАМК/субстанция-Р/динорфинергические нейроны, в меньшей степени — ГАМК/энкефалинергические нейроны. Нейроны стриосом проецируются, главным образом, на компактную часть черной субстанции (Gerfen, 1984; Gerfen et al., 1987; Graybiel, 1995). В области полосатого тела выявляется также высокая концентрация ГАМК/бензодиазепиновых, дофаминовых D_1 - и D_2 - и мускариновых холинорецепторов.

Внутренний сегмент бледного шара и ретикулярная часть черной субстанции. Внутренний сегмент бледного шара и ретикулярная часть черной субстанции состоят из крупных мультиполярных ГАМКергических нейронов. Такие же нейроны располагаются и в наружном сегменте бледного шара. Внутренний сегмент получает стриарную афферентацию главным образом от скорлупы и проецируется на переднюю часть (*pars oralis*) вентрального латерального ядра таламуса, которое, в свою очередь, проецируется на ополнительную моторную кору (Schell, Strick, 1983; Albin et al., 1989). Посредством пути, объединяющем скорлупу, внутренний сегмент бледного шара, таламус с дополнительной моторной корой, базальные ганглии участвуют в регуляции спонтанных движений.

Ретикулярная часть черной субстанции получает стриарную афферентацию главным образом от хвостатого ядра и проецируется на вентральное переднее и медиодорсальное ядра таламуса, которые, в свою очередь, проецируются на префронтальную кору. Другой, основной, путь следует от ретикулярной части черной субстанции к верхним бугоркам четверохолмия (Albin et al., 1989) и регулирует движения глазных яблок. И медиальный сегмент бледного шара, и ретикулярная часть черной субстанции проецируются на ретикулярную формацию ствола, участвуя в регуляции ходьбы и позы.

Наружный сегмент бледного шара и субталамическое ядро. Как и внутренний сегмент бледного шара, наружный сегмент бледного шара состоит из крупных ГАМКергических нейронов.

Нейроны наружного сегмента бледного шара посылают свои аксоны в субталамическое ядро, внутренний сегмент бледного шара и ретикулярную часть черной субстанции (Albin et al., 1989). Субталамическое ядро получает также возбуждающую, преимущественно глутаминергическую афферентацию от коры больших полушарий, особенно ее моторных зон. Субталамическое ядро состоит, главным образом, из возбуждающих нейронов, использующих в качестве нейромедиатора глутамат. Субталамическое ядро проецируется на наружный сегмент бледного шара и стриатум, а также на внутренний сегмент бледного шара и ретикулярную часть черной субстанции.

Таким образом, информация от ГАМК/энкефалинергических стриарных матриксных нейронов поступает в наружный сегмент бледного шара, оттуда — в субталамическое ядро и далее во внутренний сегмент бледного шара и ретикулярную часть черной субстанции. Наружный сегмент бледного шара имеет и прямые связи с внутренним сегментом бледного шара и ретикулярной частью черной субстанции. В то же время информация от матриксных ГАМК/субстанция-Р/динорфинергических нейронов непосредственно поступает в черную субстанцию и внутренний сегмент бледного шара.

Прямой и не прямой пути. «Прямой» путь начинается от коры больших полушарий, проходит через стриатум, внутренний сегмент бледного шара или ретикулярную часть черной субстанции и через таламус возвращается в кору. Он представляет собой петлю положительной, подкрепляющей обратной связи, которая поддерживает и реализует текущие моторные программы (Albin et al., 1989; DeLong, 1990). «Непрямой» путь начинается от коры больших полушарий, проходит через стриатум, наружный сегмент бледного шара, субталамическое ядро, внутренний сегмент бледного шара или ретикулярную часть черной субстанции и через таламус возвращается в кору. Это петля отрицательной обратной связи, которая обеспечивает подавление нежелательных моторных программ.

Компактная часть черной субстанции. Дофаминергический путь от компактной части черной субстанции к стриатуму (нигростриарный путь) имеет критически важное значение в функционировании экстрапирамидной моторной системы. Аксоны дофаминергических нейронов черной субстанции, густо ветвясь в стриатуме, обеспечивают богатую иннервацию всех зон хвостатого ядра и скорлупы, в меньшей степени — некоторых зон коры больших полушарий и субталамического ядра (Graybiel, Ragsdale, 1983; Gerfen et al., 1987). Стриосомы получают дофаминергическую иннервацию на более раннем этапе развития, чем матрикс. Некоторые зоны компактной части черной субстанции в большей степени проецируются на стрииосомы, чем на матрикс. Вентрокаудальная плотноклеточная, а также латеральная области компактной части черной субстанции преимущественно проецируются на стрииосомы. Более дорсальная область компактной части черной субстанции и вентральная покрывка преимущественно проецируются на матрикс.

Клинические корреляции

Хотя сложная функциональная организация базальных ганглиев изучена недостаточно, можно сделать некоторые обобщения относительно связи клинической симптоматики с функцией нейронных кругов (Albin et al., 1989; DeLong, 1990; Mink, Thach, 1993; Graybiel, 1995).

Лимбический круг, который относительно изолирован и включает медиальную префронтальную, орбитофронтальную, инсулотемпоральную зоны коры, латеробазальный отдел миндалины, стрииосомы, вентральные отделы бледного шара, плотноклеточную область компактной части черной субстанции, вероятно, регули-

рует эмоциональные и мотивационные аспекты двигательной функции и поведения. Моторно-сенсорный круг, который включает ассоциативные, моторные и сенсорные зоны коры, стриарный матрикс, дорсальные отделы внутреннего и наружного сегментов бледного шара, субталамическое ядро, ретикулярную часть черной субстанции, таламус, верхние бугорки четверохолмия и стволовые структуры регулирует движения и ассоциативное обучение. Этот круг можно разделить на два отдельных, но функционально взаимодействующих между собой круга, так называемые «прямой» и «непрямой» пути. Прямой путь следует от коры больших полушарий к стриарному матриксу, далее — к внутреннему сегменту бледного шара и ретикулярной части черной субстанции, а от них через таламус обратно к коре. Дофаминергическая афферентация от компактной части черной субстанции стимулирует этот круг через активацию дофаминовых D1-рецепторов. Непрямой путь следует от коры больших полушарий к стриарному матриксу, далее к наружному сегменту бледного шара, субталамическому ядру, от него к внутреннему сегменту бледного шара или ретикулярной части черной субстанции, а от них через таламус обратно к коре. Этот круг тормозится дофаминергическими нейронами через активацию D2-рецепторов.

Следовательно, дофамин по разному влияет на активность прямого и непрямого пути, вызывая те или иные изменения двигательных функций. Различные расстройства базальных ганглиев, так же как и подходы к их рациональной фармакотерапии в общем виде могут быть объяснены в рамках функционирования этих кругов.

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

Клиническая характеристика

Симптомы. В типичном случае болезнь Паркинсона первоначально проявляется односторонними симптомами — либо эпизодически появляющимся тремором покоя в одной из конечностей (чаще всего руке), либо замедленностью движений (Stacy, Jankovic, 1992; Gelb et al., 1998). Амплитуда тремора может быть довольно высокой, а частота составляет примерно 4–6 Гц. Впервые дрожание может быть замечено, когда больной идет или держит в руке книгу или газету. Тремор уменьшается при движении, но усиливается при волнении. Заболевание может также проявляться замедленностью движений конечности, ослаблением размахивающих движений руками при ходьбе, дрожанием стопы, согбенной позой, шаркающей походкой. Почерк становится мельче, затрудняются тонкие движения руками, в частности манипуляции с предметами. Происходит обеднение спонтанных движений, особенно мимики. Через 1–2 года после появления первых симптомов движения еще более затрудняются, симптомы становятся двусторонними, нарушается поддержание равновесия. Человек может ощущать неустойчивость, шаткость, особенно когда пробирается через толпу, и любой толчок способен легко вывести его из равновесия.

Критерии диагностики. В отсутствие альтернативного диагноза диагностика болезни Паркинсона возможна при наличии не менее трех из четырех основных ее проявлений: тремора покоя, ригидности (повышенного сопротивления мышц во всем объеме пассивного движения в том или ином суставе конечности), часто по типу «зубчатого

колеса», брадикинезии и постуральной неустойчивости. Часто также наблюдаются ослабление мимики (маскообразное лицо), микрография, нарушение тонкой координации движений, согбенная (флексорная) поза, феномен «застывания», который характеризуется внезапной блокадой движения и часто провоцируется испугом при появлении внезапного раздражителя.

Дифференциальная диагностика. Болезнь Паркинсона следует дифференцировать с другими заболеваниями, вызывающими синдром паркинсонизма (табл. 11.1), в том числе лекарственным паркинсонизмом, прогрессирующим надъядерным параличом, мультисистемной атрофией (стриатонигральной дегенерацией, синдромом Шая—Дрейджера), болезнью диффузных телец Леви, кортикобазальной дегенерацией (Stacy, Jankovic, 1992; Gelb et al., 1998). У каждого больного с паркинсонизмом следует в первую очередь выяснить, не принимает ли он препараты, блокирующие дофаминовые рецепторы, в том числе нейролептики (например, хлорпромазин и галоперидол), препараты для лечения тошноты и ослабленной моторики желудка (например, прохлорперазин или метоклопрамид). Резерпин также может вызвать паркинсонизм.

О других заболеваниях следует в первую очередь подумать в том случае, когда у больного нет классического тремора покоя (рис. 11.2). При *прогрессирующем надъядерном параличе (ПНП)* обычно рано страдают постуральные рефлексy, что проявляется частыми необъяснимыми падениями (Stacy, Jankovic, 1992; Jankovic, Tolosa, 1998). ПНП следует также заподозрить при нарушении произвольных саккад, особенно в вертикальной плоскости, а также в тех случаях, когда ригидность в шее и туловище выражена в значительно большей степени, чем в конечностях. Стриатонигральная дегенерация и синдром Шая—Дрейджера являются клиническими вариантами одного и того же заболевания — *мультисистемной атрофии (МСА)*, которая характеризуется специфическими патоморфологическими изменениями, но может проявляться различными клиническими синдромами. Хотя у некоторых больных МСА имеется тремор покоя, частое наличие спастичности в нижних конечностях, разгибательных стопных знаков, ортостатической гипотензии и иногда

Таблица 11.1. Дифференциальная диагностика заболеваний, вызывающих паркинсонизм

	БП	ПНП	МСА	КБД
Брадикинезия/ригидность	++	++	++	++
Постуральная неустойчивость	+	+++	+	+
Тремор покоя	++	+/-	+/-	+/-
Асимметрия симптомов	++	+/-	+/-	++
Эффект леводопы	++	+/-	+	+/-
Изменение саккад	—	++	—	+
Ортостатическая гипотензия	+/-	+/-	++	—
Пирамидные знаки	—	—	+	+
Атаксия	—	—	+	—
«Чужая конечность»	—	—	—	+

Сокращения: БП — болезнь Паркинсона; ПНП — прогрессирующий надъядерный паралич; МСА — мультисистемная атрофия; КБД — кортикобазальная дегенерация

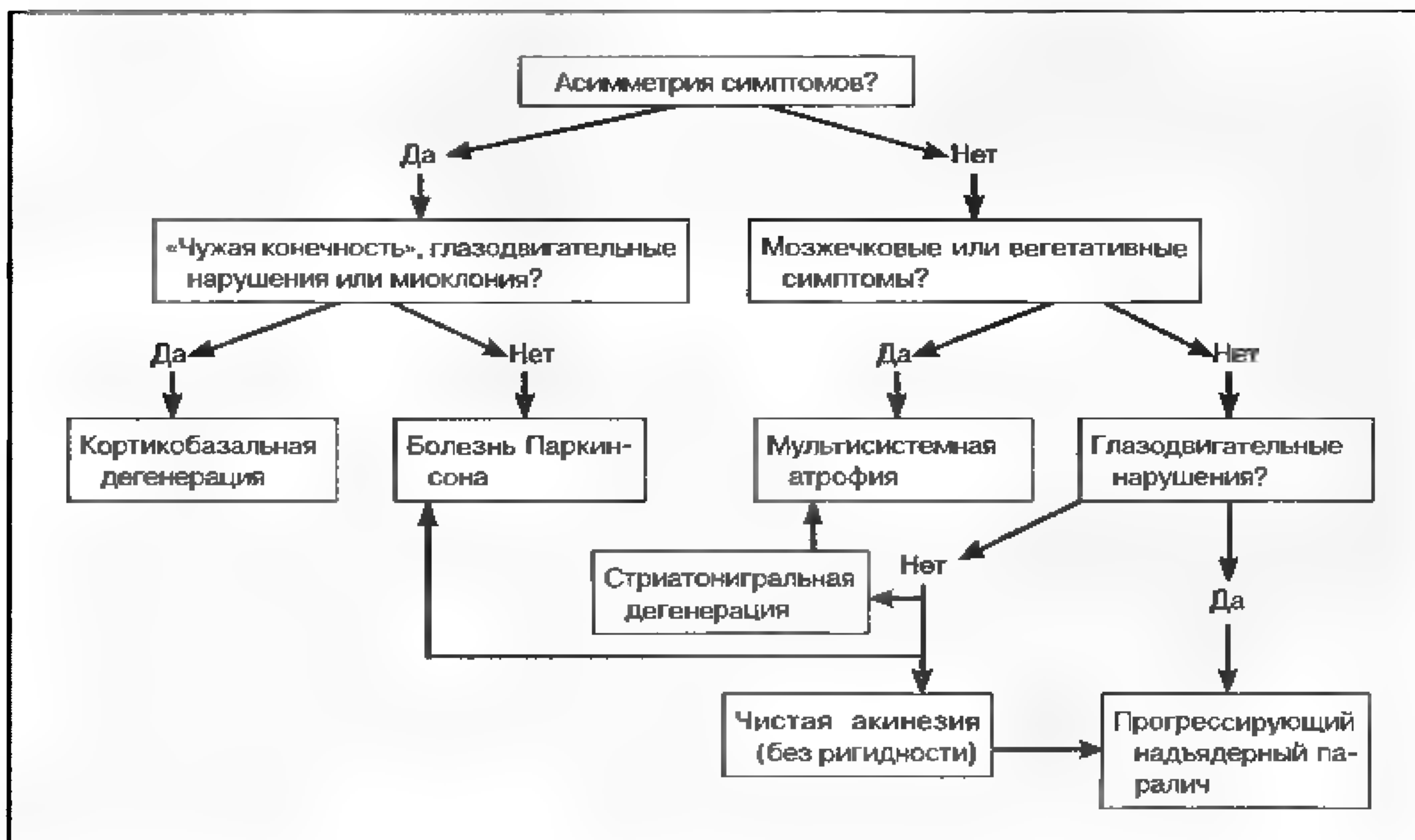


Рис. 11.2. Алгоритм дифференциальной диагностики акинетико-ригидного синдрома (деменция в данной схеме не учитывается)

атаксии, отличает их от больных с болезнью Паркинсона. Кортикобазальная дегенерация часто проявляется апраксией и феноменом «чужой конечности», который характеризуется тем, что рука (реже нога) спонтанно принимает необычные позы и совершает произвольные движения. Болезнь диффузных телец Леви обычно характеризуется деменцией со склонностью к зрительным галлюцинациям, но иногда проявляется паркинсонизмом, который бывает резистентным к препаратам леводопы. Полное отсутствие тремора покоя часто указывает на то, что у больного не болезнь Паркинсона, а одно из указанных выше заболеваний. Более надежным диагностическим признаком болезни Паркинсона является высокая эффективность дофаминергических средств.

Хотя на ранних стадиях болезни Паркинсона симптоматическая терапия достаточно эффективна, она не влияет на процесс гибели нейронов черной субстанции, который неуклонно продолжается и ведет к прогрессированию заболевания (Burton, Calne, 1984). По мере прогрессирования болезни Паркинсона проявляются поздние осложнения, которые во многом провоцируются самой терапией. К ним относятся лекарственные дискинезии и феномен «включения-выключения», характеризующийся быстрыми колебаниями между состоянием обездвиженности вследствие усиления симптомов паркинсонизма и более мобильным состоянием, обычно сопровождающимся дискинезиями (Marsden et al., 1982; Fahn, Bressman, 1984; Marsden, 1994). Выделяют три основных типа дискинезий, из которых самый частый — дискинезии «пика дозы». Эти движения обычно имеют хореоатететический характер, усиливаются волнением, но редко причиняют больному существенное беспокойство. Другой тип дискинезий — двухфазные дискинезии — в начале и конце действия очередной дозы

дофаминергического средства. Двухфазные дискинезии в гораздо большей степени вызывают у больного дискомфорт, чем дискинезии «пики дозы», и обычно имеют баллистический или дистонический характер. Часто они бывают более тяжелыми во второй половине дня. Третий тип дискинезий — дискинезии периода «выключения» — возникают на фоне истощения действия очередной дозы и усиления симптомов паркинсонизма, обычно они бывают представлены болезненным сведением нижних конечностей.

Патогенез. Патоморфологической основой болезни Паркинсона является снижение численности дофамин-продуцирующих нейронов черной субстанции и, в меньшей степени, вентральной покрышки (Hornykiewicz, Kish, 1987). Прежде чем эти нейроны погибнут, в них образуются эозинофильные цитоплазматические включения, называемые тельцами Леви. Утрата более чем 80% пигментированных дофаминергических нейронов черной субстанции приводит к значительному снижению численности пресинаптических дофаминергических окончаний и, соответственно, зон обратного захвата дофамина и снижению активности тирозингидроксилазы, а также снижению содержания дофамина в скорлупе (Hornykiewicz, Kish, 1987). В меньшей степени лишаются дофаминергической иннервации хвостатое ядро, прилежащее ядро, лобная кора, которые получают иннервацию преимущественно от вентральной покрышки. Уровень метаболитов дофамина, таких как гомованильная кислота или дигидроксифенилацетат, снижается в меньшей степени, чем уровень самого дофамина, что указывает на усиление кругооборота дофамина и повышение активности оставшихся дофаминергических окончаний. Посмертные исследования показали, что число дофаминовых D1- и D2-рецепторов у нелеченных больных с болезнью Паркинсона повышено (Lee et al., 1978; Palacios et al., 1993). Однако у больных, подвергшихся лечению, подобных изменений не обнаруживается либо из-за длительной лекарственной стимуляции этих рецепторов, либо из-за вторичных изменений постсинаптических стриарных нейронов.

Из-за снижения выделения дофамина ослабляется опосредованное D2-рецепторами торможение стриатума, что приводит к гиперактивности непрямого пути. Одновременно ослабляется опосредованная D1-рецепторами стимуляция стриатума, что приводит к снижению активности прямого пути. Согласно этой модели, у больных с болезнью Паркинсона возникают трудности при выполнении заданий, связанных с реализацией последовательных движений, — вследствие снижения функции прямого пути, а также возникает избыточное торможение сопутствующих движений, приводящее к олигокинезии и брадикинезии, — вследствие повышенной активности непрямого пути.

При болезни Паркинсона снижается численность и норадренергических нейронов в голубом пятне, а затем и норадренергических окончаний в передних отделах мозга (Hornykiewicz, Kish, 1987). У животных с экспериментальным паркинсонизмом выявлен повышенный кругооборот ацетилхолина в головном мозге (Mao et al., 1977), однако эти изменения не были подтверждены при исследовании больных паркинсонизмом. У больных с болезнью Паркинсона антагонисты мускариновых холинорецепторов (холинолитики) уменьшают выраженность симптомов, особенно тремора.

У нелеченных лабораторных животных с экспериментальным паркинсонизмом отмечено снижение численности ГАМК-рецепторов в наружном сегменте бледного шара и ее повышение во внутреннем сегменте бледного шара и черной субстанции (Pan et al., 1985; Robertson et al., 1989). Эти данные соответствуют предположениям о гиперактивности непрямого пути

и гипоактивности прямого пути при болезни Паркинсона. Агонисты ГАМК-рецепторов могут оказывать благоприятное действие при болезни Паркинсона, ослабляя вызываемое стрессом усиление симптомов. При исследовании головного мозга у больных с болезнью Паркинсона отмечено снижение концентрации серотонина, но нет убедительных доказательств снижения численности нейронов ядер шва (Hornykiewicz, Kish, 1987). У больных болезнью Паркинсона, страдающих депрессией, содержание серотонинергических маркеров в цереброспинальной жидкости ниже, чем у больных без депрессии (Mayeux et al., 1984). Поэтому антидепрессанты, воздействующие на серотонинергическую систему, часто используются для лечения аффективных расстройств при болезни Паркинсона.

В стриатуме обнаружена высокая концентрация энкефалина и динарфина. Первый преимущественно сконцентрирован в ГАМКергических проекционных нейронах непрямого пути, второй — в ГАМКергических нейронах прямого пути. Хотя в бледном шаре и черной субстанции выявлена высокая концентрация опиоидных и каннабиноидных рецепторов, практически не проводились исследования эффективности опиоидов и каннабиноидов при паркинсонизме (Maneuf et al., 1994, 1996).

Хотя глутамат, субстанция Р, нейротензин, соматостатин, холецистокинин также могут быть вовлечены в патогенез болезни Паркинсона, в настоящее время нет средств, которые бы селективно влияли на эти системы. С теоретической точки зрения, торможение глутаматергической передачи в кортикостриарных или субталамопаллидарных путях может быть эффективно при болезни Паркинсона. Однако в настоящее время проводятся клинические исследования, проверяющие эту гипотезу (Klockgether, Turski, 1992).

Избирательная чувствительность. Гибель дофаминергических нейронов при болезни Паркинсона может быть связана с несколькими факторами. Во-первых, с возрастным снижением численности дофаминергических клеток. Как посмертные патоморфологические исследования, так и данные позитронно-эмиссионной томографии показывают, что у человека с возрастом происходит естественная убыль дофаминергических нейронов и их окончаний (Brooks, 1994). Этот феномен в сочетании с действием генетических и внешних факторов может объяснить повышение заболеваемости болезнью Паркинсона с возрастом (Rajput et al., 1984). Возможно, что у некоторых лиц с рождения отмечается более низкое количество дофаминергических нейронов. Соответственно, можно предположить, что даже в результате нормального старения численность нейронов опустится ниже порогового значения, вызывающего развитие симптомов. У других действуют генетические факторы, которые ускоряют возрастную гибель нейронов. Отмечено, что у больных, которые в молодые годы испытали действие некоторых токсинов или инфекционных агентов, снижающих численность дофаминергических нейронов, с возрастом возможно усиление симптомов, вероятно, в результате «наложения» процесса возрастной гибели нейронов.

Только у небольшой части больных с болезнью Паркинсона заболевание имеет семейный характер, при этом генетический дефект может наследоваться по аутосомно-доминантному типу или передаваться с митохондриальным геномом от матери. В нескольких семьях с аутосомно-доминантным типом наследования паркинсонизма выявлена мутация в гене альфа-синуклеина (Polymeropoulos et al., 1997). В последующем было обнаружено, что альфа-синуклеин — основной компонент телец Леви (Spillantini et al., 1997). В связи с этим предполагают, что накопление и патологическая агрегация альфа-синуклеина может быть ключевым фактором, ведущим к гибели клетки через стимуляцию механизмов программированного клеточного самоуничтожения (апоптоза). При этом накопление альфа-синуклеина может быть связано с генетически детерминированными изменениями в его структуре, посттрансляционными патологическими изменениями его конформации или нарушением функции систем, предотвращающих накопление белков в клетке и обеспечивающих их метаболическую деградацию. У значительной части больных с болезнью Паркинсона выявляется митохондриальная дисфункция, которая может способствовать повышенному образованию свободных радикалов, являющихся побочным продуктом неэффективного энергетического метаболизма. В черной субстанции в норме

обнаруживается высокая концентрация антиоксидантных веществ («чистильщиков» свободных радикалов), таких как глутатион и каталаза, однако при болезни Паркинсона их содержание в мозге значительно снижается. Возможно, что нарушение баланса образования и обезвреживания свободных радикалов играет важную роль в патогенезе этого заболевания.

Экзогенные факторы. Пандемия гриппа, вспыхнувшая после Первой мировой войны, сопровождалась редкими случаями энцефалита Экономо. У этих больных развивался острый паркинсонический синдром (Poskanzer, Schwab, 1963), который часто сопровождался дополнительными проявлениями, такими как окулогирные кризы. У других больных аналогичные проявления развивались спустя месяцы или годы после острой фазы заболевания. При патоморфологическом исследовании головного мозга у больных с постэнцефалитическим паркинсонизмом выявлялись нейрофибрилярные клубочки в черной субстанции, а не тельца Леви, характерные для болезни Паркинсона. Предполагают, что возбудителем заболевания был вирус, который мог проникать в нейроны черной субстанции и приводить к их деструкции, вызывая синдром паркинсонизма немедленно либо отсроченно. Этот вирус был причиной значительного числа случаев паркинсонизма начиная с 1930-х годов. В последующем были описаны случаи паркинсонизма, вызванные энцефалитами другой этиологии.

Развитие паркинсонизма может быть связано и с воздействием некоторых токсинов, таких как марганец, угарный газ, МПТФ.

Марганец. Паркинсонический синдром у экспериментальных животных и шахтеров может возникать под воздействием высокой концентрации марганца (Bagbeau, 1985). Патоморфологической основой марганцевого паркинсонизма является утрата нейронов бледного шара и черной субстанции, вероятно, в результате прямого токсического действия металла.

Оксид углерода (угарный газ). Паркинсонизм может быть вызван воздействием высокой концентрации окиси углерода (Richter, 1945). Этот вариант токсического паркинсонизма обычно не реагирует на препараты леводопы, что позволяет отличить его от болезни Паркинсона. В основе синдрома лежит гибель нейронов стриатума и бледного шара.

МПТФ. У нескольких наркоманов, вводивших себе внутривенно меперидин с примесью МПТФ, остро развивался паркинсонический синдром (Langstone et al., 1984a, 1984b). В последующем он был воспроизведен у лабораторных животных путем введения одного МПТФ. Полагают, что МПТФ превращается с помощью МАО типа В в активный метаболит, МПФ+, который накапливается в дофаминергических окончаниях с помощью дофаминовой высокоаффинной транспортной системы. В дофаминергических нейронах МПФ+ хранится, будучи связанным с нейромеланином. Медленно высвобождаясь, он тормозит комплекс I митохондрий электронно-транспортной цепи, способствуя избыточному образованию свободных радикалов, токсичных для нейронов. Хотя МПФ+ способен тормозить комплекс I и в других клетках, они освобождаются от него быстрее, чем дофаминергические нейроны.

ПЭТ у нескольких асимптомных лиц, вводивших МПТФ, выявило снижение численности дофаминергических окончаний (Calne et al., 1985). У нескольких из этих лиц в последующем развились симптомы паркинсонизма. Это еще раз подтверждает предположение, что возрастная убыль нейронов может способствовать развитию заболевания.

Принципы лечения

Симптоматическая терапия. Болезнь Паркинсона можно лечить, замещая или возмещая дефицит дофамина в мозге (рис. 11.3). На ранней стадии при регулярном приеме агонистов дофаминовых рецепторов или предшественника дофамина леводопы (L-ДОФА) возможно практически полное устранение симптомов.

В настоящее время применяют как стандартные препараты леводопы, так и препараты пролонгированного действия, различающиеся скоростью раство-

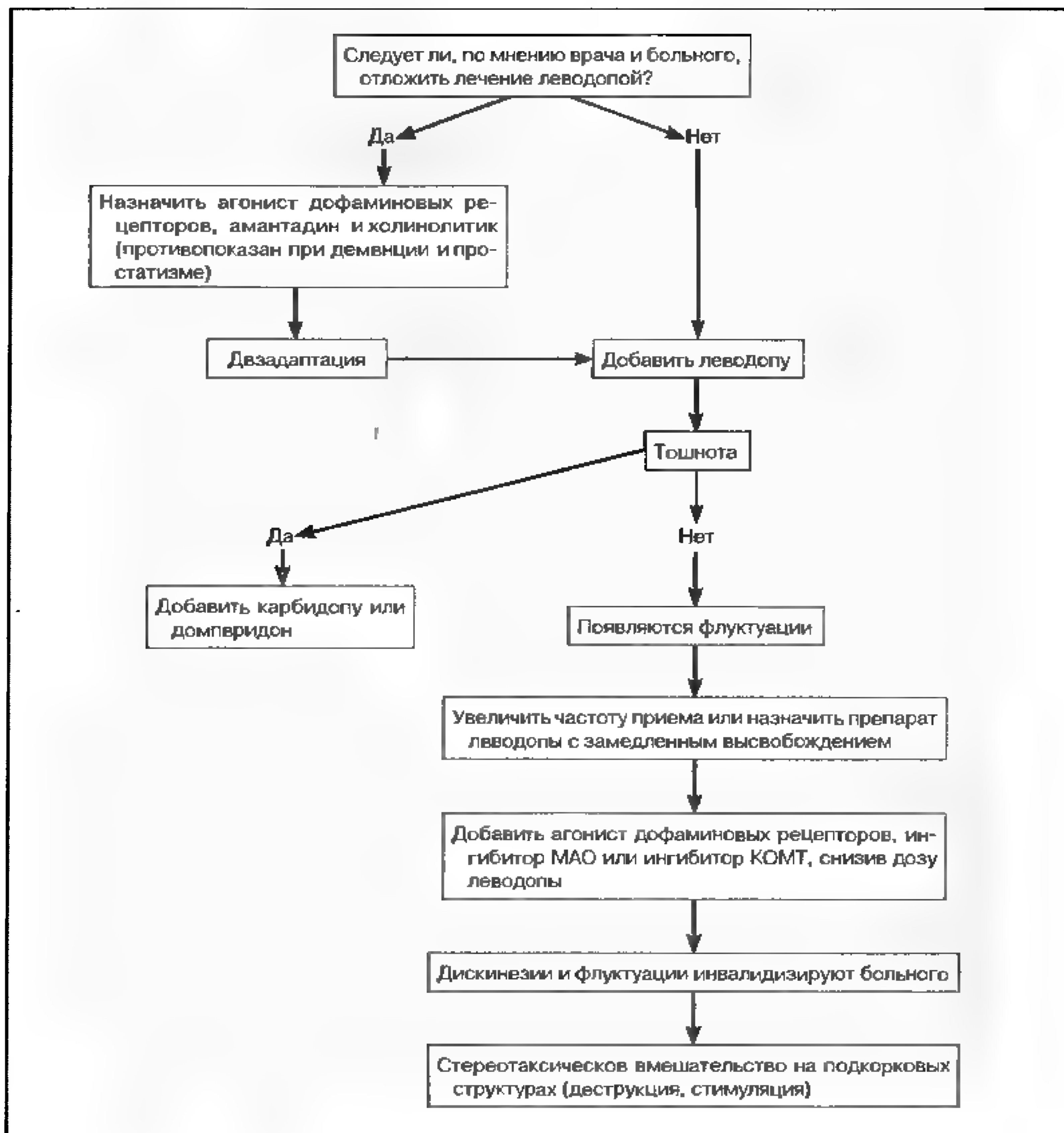


Рис. 11.3. Алгоритм лечения паркинсонизма

ния в желудке (Yeh et al., 1989). Открытие клапана привратника открывает дорогу для поступления препарата в тонкий кишечник, в котором происходит его всасывание. Всасывание леводопы в кровь обеспечивает специальная транспортная система для нейтральных и ароматических аминокислот. В связи с этим пища, богатая белком, может затруднять всасывание леводопы из кишечника (Nutt et al., 1984). Гематоэнцефалический барьер леводопа преодолевает также с помощью специальной транспортной системы. Таким образом, нейтральные аминокислоты не только в тонком кишечнике, но и в крови замедляют накопление леводопы в головном мозге (Nutt et al., 1984).

На ранней стадии болезни Паркинсона терапевтическая реакция на леводопу мало зависит от скорости поступления леводопы в мозг, поскольку дофамин, образовавшийся из ранее принятой леводопы, накапливается в сохранившихся дофаминергических окончаниях и выделяется по мере необходимости. На более поздней стадии у больных развиваются колебания (флуктуации), при этом с началом действия дозы состояние больных улучшается, а к концу ее действия симптомы нарастают вновь (феномен «истощения действия конца дозы»). Изменение эффекта леводопы на поздней стадии, по-видимому, связано с прогрессирующей утратой пресинаптических дофаминергических окончаний. На ранней стадии болезни Паркинсона остающихся дофаминергических окончаний, вероятно, достаточно для того, чтобы накапливать необходимое количество дофамина и выделять его в соответствии с потребностями нейронов. По мере прогрессирования заболевания дофаминергических окончаний становится слишком мало, и они не в состоянии обеспечить накопление дофамина. Поэтому клинический эффект отражает лишь немедленное действие леводопы. Феномен «истощения действия конца дозы» характеризуется уменьшением продолжительности эффекта разовой дозы, в результате эффект предыдущей дозы не сохраняется до начала действия следующей дозы. Со временем переходы от относительно благополучного состояния к состоянию обездвиженности становятся все более резкими и внезапными (феномен «включения-выключения»). По мере прогрессирования заболевания синаптический уровень дофамина все в большей степени зависит от сиюминутного уровня леводопы в мозге, а следовательно и от колебаний уровня леводопы и аминокислот в крови (Nutt et al., 1984). Так, ухудшение состояния («выключение») происходит на фоне недостаточной концентрации препарата в крови, а улучшение («включение») — на фоне адекватного или избыточного уровня препарата в крови. В результате флуктуации становятся все более выраженными. Развитие дискинезий свидетельствует об относительной передозировке леводопы, которая может возникать в силу того, что небольшое количество сохранившихся окончаний не справляется с задачей удаления избыточного количества дофамина из синаптической щели (Nutt, 1990). Определенную роль могут также играть повышение чувствительности постсинаптических рецепторов к дофамину и изменение функционального состояния постсинаптических стриарных нейронов (Nutt, Holford, 1996).

Лечение леводопой повышает биодоступность дофамина в мозге. Поскольку дофамин метаболизируется МАО, это может сопровождаться усилением образования свободных радикалов. Некоторые предполагают, что свободные радикалы способны ускорять прогрессирование заболевания (Spina, Cohen, 1989), однако клинических подтверждений этого феномена нет. Ряд специалистов считает, что момент назначения леводопы следует отдалить на максимально возможный срок, чтобы свести к минимуму возможный повреждающий эффект свободных радикалов (Fahn, Bressman, 1984). В то время, как другие рекомендуют, наоборот, вводить леводопу как можно быстрее, чтобы уменьшить инвалидизацию и летальность (Markham, Diamond, 1986). В настоящее время для решения этого вопроса проводятся проспективные контролируемые исследования.

Дофаминовые D_1 - и D_2 -рецепторы играют ключевую роль при болезни Паркинсона (Palacios et al., 1993). Достижение оптимального противопаркинсонического эффекта, по-видимому, требует одновременной стимуляции обоих типов рецепторов. Однако большинство применяемых в настоящее время агонистов дофаминовых рецепто-

ров — бромокриптин, перголид, ропинирол, прамипексол — действуют преимущественно на D_2 -рецепторы (Janjovic, Marsden, 1993; Parkinson Study Group, 1997). Хотя все эти препараты могут быть эффективными в качестве монотерапии на ранней стадии болезни Паркинсона, по некоторым данным, для достижения максимального эффекта необходима также некоторая стимуляция и D_1 -рецепторов.

Хотя агонисты дофаминовых D_2 -рецепторов усиливают дискинезии в тех случаях, когда они уже развились под действием леводопы, у больных, принимающих только агонист дофаминовых рецепторов, не сообщалось о развитии дискинезий или феномена «включения-выключения». Необходима ли стимуляция D_1 -рецепторов для развития дискинезий, остается неясным. Возможно, что у больных, которые хорошо переносят монотерапию агонистом D_2 -рецепторов, заболевание просто еще не достигло той стадии, на которой развиваются дискинезии. В то же время проведенные в последние годы проспективные контролируемые исследования показали, что, начиная лечение с агониста дофаминовых рецепторов, а затем присоединяя при необходимости препарат леводопы, можно отсрочить развитие флуктуаций и дискинезий.

Изредка у больных утрачивается реакция на леводопу. Механизм развития резистентности к леводопе остается неясным, поскольку леводопа может превращаться в дофамин и вне дофаминергических окончаний. Чаще лечение ограничивается серьезными побочными эффектами леводопы.

Препараты, которые усиливают высвобождение дофамина, блокируют его обратный захват или его метаболизм, также могут быть полезными при болезни Паркинсона. В некоторых случаях используются даже амфетамины. В качестве вспомогательной терапии полезны трициклические антидепрессанты. Ингибиторы моноаминоксидазы В и катехол-О-метилтрансферазы применяются для усиления или удлинения действия леводопы, особенно на поздней стадии у больных с флуктуациями.

Воздействие на другие (отличные от дофаминергической) нейромедиаторные системы также может принести эффект при болезни Паркинсона. В течение многих лет антагонисты мускариновых холинорецепторов были основным средством лечения паркинсонизма, а такие препараты, как тригексифенидил и бензотропин, были наиболее часто используемыми противопаркинсоническими средствами. Использование этих препаратов обычно ограничивается их побочными эффектами (спутанность сознания, сухость во рту, задержка мочи), которые особенно часто возникают у пожилых.

Усиление ГАМКергической передачи с помощью бензодиазепинов может быть полезно у больных, испытывающих панические атаки на фоне «истощения действия конца дозы» или «выключения». В настоящее время разрабатывается и другой подход, основанный на применении антагонистов глутаматных рецепторов. Поскольку глутамат — нейромедиатор в кортикостриарных, кортикосубталамических, субталамофугальных путях, антагонисты глутаматных рецепторов способны уменьшать некоторые симптомы паркинсонизма, ослабляя гиперактивность этих кругов. Из ныне применяемых препаратов способностью блокировать NMDA-рецепторы обладает амантадин. Хотя при применении на начальной стадии его эффективность ограничена, как показали недавние исследования, он способен уменьшать выраженность дискинезий у больных на поздней стадии болезни Паркинсона.

Превентивная терапия. Превентивная (нейропротекторная) терапия имеет целью приостановить или замедлить дальнейшую гибель дофаминергических нейронов и их окончаний у больных с клинически явной болезнью Паркинсона или с ее предклини-

ческой стадией. Экспериментально разрабатывались несколько клинических подходов. Один из них предусматривал блокаду МАО, поскольку предполагалось, что этот фермент способен превращать экзогенные соединения в токсические метаболиты. Другой подход был направлен на уменьшение содержания свободных радикалов в мозге, третий — на ограничение потенциальной глутамат-индуцируемой эксайтотоксичности путем блокады NMDA-рецепторов. Испытания селегилина, селективного ингибитора МАО типа В, и альфа-токоферола, антиоксидантного средства, обезвреживающего свободные радикалы, не подтвердили их способность замедлять прогрессирование заболевания. В настоящее время проходят испытания других антиоксидантных препаратов, поскольку витамин Е недостаточно хорошо проникает в головной мозг.

Замедление утраты дофаминергических терминалей с помощью превентивной терапии сделает возможным значительное удлинение времени, в течение которого больной хорошо реагирует на симптоматическую терапию. В последние годы с помощью методов функциональной нейровизуализации (ПЭТ, SPECT) показано, что на фоне приема агонистов дофаминовых рецепторов (например, ропинирола или прамипексола) скорость утраты маркеров дофаминергических окончаний в стриатуме ниже, чем на фоне лечения леводопой, однако необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить этот вывод и определить его клиническую значимость.

ХОРЕЯ

Клинические проявления

Хорея — термин, используемый для описания кратковременных непроизвольных хаотичных элементарных движений конечностями. Для хореи характерны простые и быстрые движения, которые могут напоминать нормальные движения, осуществляемые обеспокоенным человеком, но не являются частью каких-либо планируемых действий. Движения могут быть двусторонними или односторонними, но даже при вовлечении обеих сторон тела их движения не синхронизированы. Более медленные хореоатетонидные движения возникают вследствие наложения на быстрое хореическое движение элемента дистонии с длительным одновременным сокращением агонистов и антагонистов. В результате движения приобретают выкручивающий характер. В зависимости от этиологии хорея может возникать постепенно или внезапно. Внезапное, или подострое, начало обычно указывает на сосудистое, аутоиммунное или метаболическое заболевание. В то время как постепенное начало и прогрессирующее течение обычно свидетельствуют в пользу нейродегенеративного заболевания.

Дифференциальный диагноз

Лекарственная хорея. Лекарственная хорея чаще всего развивается вследствие длительного приема антагонистов дофаминовых D_2 -рецепторов (Tolosa et al., 1993). Хорея обычно проявляется через несколько месяцев или лет после начала приема препарата и может сочетаться с другими дискинезиями или дистонией. Поскольку гиперкинез возникает после длительного приема препарата, его обозначают как поздняя диски-

незия (поздняя хорея) или поздняя дистония. Если прием препарата прекращают при появлении первых признаков дискинезии, то обычно, хотя и не всегда, происходит ее обратное развитие. Если прием препарата продолжают, то дискинезия становится стойкой, необратимой и не уменьшается после отмены вызвавшего его препарата. Хотя пожилые лица более предрасположены к развитию поздней дискинезии, она может возникнуть в любом возрасте. Поздняя дискинезия чаще всего наблюдается при лечении нейролептиками психических заболеваний, но может возникать и у больных, принимающих нейролептики или другие антагонисты дофаминовых рецепторов по поводу тошноты или снижения моторики желудка.

Кроме того, хорея может возникать у больных паркинсонизмом, принимающих леводопу (Nutt, 1990). Антагонисты мускариновых холинорецепторов (холинолитики) также могут индуцировать хорею, особенно у лиц с органическим поражением базальных ганглиев (Tolosa et al., 1993). Хорея, вызванная леводопой или холинолитиками, обратима при снижении дозы или отмене препарата.

Метаболические заболевания. Большое количество приобретенных или наследственных метаболических расстройств может вызвать хорею (Shoulson, 1986). Нередко ее причиной служат метаболические расстройства при беременности (или лечении эстрогенами) или тиреотоксикозе. После разрешения беременности, прекращения приема эстрогенов или при адекватном лечении тиреотоксикоза симптомы обычно полностью регрессируют.

Аутоиммунные заболевания. Хорея при аутоиммунных расстройствах, вероятно, возникает в результате продукции антител к хвостатому ядру (Shoulson, 1986; Kiessling et al., 1993; Giedd et al., 1995). Хорея Сиденгама обычно начинается через несколько недель или месяцев после перенесенной инфекции стрептококком группы А и нарастает в течение нескольких дней. Гиперкинез может быть грубым и сопровождаться тиками и изменениями личности. Обратное развитие обычно происходит постепенно, на протяжении нескольких недель и иногда бывает неполным. У некоторых лиц, перенесших хорею Сиденгама в детском или юношеском возрасте, хорея возобновляется в пожилом возрасте. Аналогичным образом, прием эстрогенов или тиреотоксикоз иногда вызывают хорею у тех больных, которые ранее перенесли хорею Сиденгама.

При системной красной волчанке или других коллагенозах хорея может быть начальным проявлением или возникать на фоне развернутой клинической картины заболевания. Хорея бывает также отдаленным проявлением злокачественного новообразования, возникая в результате продукции противоопулевых антител, способных перекрестно реагировать с антигенами стриатума.

Сосудистые заболевания и другие структурные повреждения. Гемибаллизм или гемихорея обычно возникают в результате структурного повреждения субталамического ядра, вызванного ишемией, опухолью или инфекцией (Vignita, Lakke, 1986). Заболевание проявляется размашистыми хореическими или баллистическими движениями конечностей на одной стороне тела. Нередко дискинезия вовлекает и лицо. Движения бывают столь большой амплитуды, что способны вызвать физическое истощение больного. К счастью, если больной выживает в остром периоде, то со временем их

интенсивность ослабевает и гиперкинез постепенно трансформируется в одностороннюю хорею.

Хотя субталамическое ядро напрямую не связано с дофаминергической системой, антагонисты дофаминовых рецепторов могут быть весьма эффективными в лечении баллистического гиперкинеза. Иногда для ослабления насильственных движений применяют также бензодиазепины, препараты вальпроевой кислоты, барбитураты. Специфической терапии при этом заболевании не разработано.

Генетические заболевания. *Рецессивные*, с началом в детском возрасте. Существует много наследственных заболеваний, связанных с нарушением обмена аминокислот, липидов, а также митохондриальных заболеваний, которые вызывают хорею и дистонию. Они встречаются относительно редко, но довольно легко диагностируются с помощью лабораторных тестов. Как правило, хорея в этих случаях развивается на фоне других неврологических или системных проявлений (Shoulson, 1986; Lyon et al., 1996).

Доминантные, с началом в зрелом возрасте: болезнь Гентингтона. **Болезнь Гентингтона (БГ)** — аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется начинающимися в среднем возрасте прогрессирующим нарушением когнитивных функций, произвольными движениями и нарушением координации движений (Harper, 1996). Джордж Гентингтон первым описал это состояние в 1872 году, изучив семейный случай заболевания у жителей Лонг-Айленда. Распространенность болезни Гентингтона составляет примерно 10 случаев на 100 000 населения, и, с учетом его позднего начала, примерно 30 человек из 100 000 имеют 50% риск заболеть им в течение своей жизни. Хотя чаще всего заболевание проявляется в возрасте 35–40 лет, возрастной диапазон его начала довольно широк: наиболее раннее начало отмечено в возрасте 3 лет, а наиболее позднее — в 90 лет. Хотя первоначально считали, что для заболевания характерна 100% пенетрантность, в настоящее время полагают, что это не всегда так. У лиц, унаследовавших ген заболевания от отца, заболевание в среднем проявляется на 3 года раньше, чем у тех, кто унаследовал патологический ген от матери. При этом примерно у 80% больных, унаследовавших патологический ген от отца, заболевание проявляется до 20 лет. Феномен более раннего проявления генетического дефекта у потомства называется *антиципацией*.

Возраст, в котором появились первые симптомы, у больных с БГ трудно определить с точностью, поскольку заболевание проявляется постепенно. Изменения личности и поведения, легкие расстройства координации могут возникать за много лет до появления более явных симптомов. К моменту установления диагноза у большинства больных обнаруживаются хореические движения, нарушение координации тонких движений и замедление генерации произвольных саккад (Young et al., 1986; Penney et al., 1990). По мере прогрессирования заболевания нарушается способность организовывать свою деятельность, снижается память, затрудняется речь, нарастают глазодвигательные нарушения и нарушение выполнения координированных движений. Хотя на ранней стадии заболевания изменения мышечного и позы отсутствуют, по мере его прогрессирования возможно развитие дистонических поз, которые со временем могут превращаться в доминирующий симптом. На поздней стадии речь становится неразборчивой, значительно затрудняется глотание, ходьба становится невозможной. Заболевание обычно прогрессирует в течение 15–20 лет. В терминаль-

ной стадии больной беспомощен и нуждается в постоянном уходе. Летальный исход непосредственно связан не с первичным заболеванием, а с его осложнениями, например, с пневмонией.

Генетические исследования. Несмотря на значительный интерес к генетическим и биохимическим изменениям при БГ, поиски гена заболевания были безуспешными вплоть до конца 1970-х годов (Young, 1994). В это время Нэнси Векслер (N. Wexler) и Аллан Тобин (A. Tobin) организовали рабочее совещание при спонсорстве Фонда наследственных заболеваний с тем, чтобы обсудить стратегию поиска гена БГ. Дэвид Хаусман (D. Housman), Дэвид Ботстейн (D. Botstein) и Рей Уайт (R. White), принявшие участие в совещании, высказали предположение, что недавно разработанные методики рекомбинации ДНК, могут помочь в достижении этой цели. Ключевой задачей в разрабатываемом проекте был поиск крупной семьи, члены которой страдали БГ во многих поколениях, — для получения образцов ДНК. В 1979 году был запущен совместный проект ученых Венесуэлы и США, предусматривавший обследование большой семьи с БГ, проживавшей на побережье Лейк-Марачейбо (Венесуэла). В 1983 г. ген БГ был локализован на конце короткого плеча 4-й хромосомы (Gusella et al., 1983), а десятилетием позже было выявлено, что мутация этого гена заключается в увеличении числа повторов тринуклеотида цитозин-аденин-гуанин (ЦАГ) (Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). Методология, разработанная этой научной группой, в настоящее время считается стандартной для позиционного клонирования новых генов (Young, 1994).

В то время как ген «дикого типа» имеет «растяжку» в 10–28 повторов ЦАГ, у мутантной формы гена, вызывающей БГ, «растяжка» увеличена от 39 до более чем 100 повторов ЦАГ (Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993; Rubinsztein, 1996). Выявление экспансии тринуклеотидных повторов позволило объяснить многие клинические особенности заболевания. В частности, была выявлена обратная корреляция между возрастом начала и длиной участка с повторяющимися тринуклеотидами (Gusella et al., 1997). Антиципация при наследовании по отцовской линии можно объяснить тем фактом, что увеличение числа повторов часто возникает у мужчин в период сперматогенеза (MacDonald, 1993). Анализ новых мутаций показал, что они обычно возникают, когда у одного из родителей, обычно отца, число повторов ЦАГ было выше 28; в этом случае в следующем поколении число этих повторов увеличивалась (Goldberg et al., 1993; Mayers et al., 1993; Davis et al., 1994; Durr et al., 1995). В настоящее время установлено, что если число повторов не более 28, то оно стабильно передается из поколения в поколение. Если число повторов составляет от 29 до 35, то симптомы при БГ не проявляются, но при передаче потомству длина этого участка может увеличиваться (Rubinsztein, 1996). Если число повторов составляет от 36 до 39, то в некоторых случаях (но не всегда) заболевание может проявляться клинически (неполная пенетрантность), а при передаче потомству возможно увеличение числа тринуклеотидных повторов. Если численность повторов превышает 40, то заболевание возникает практически во всех случаях, а при передаче потомству возможна дальнейшая экспансия повторов. Причины увеличения числа повторов остаются неизвестными.

Патоморфология. Болезнь Гентингтона характеризуется гибелью нейронов преимущественно в хвостатом ядре и скорлупе, в некоторой степени также в коре и других структурах головного мозга. Общий вес мозга при БГ снижается не только за счет снижения численности нейронов, но вследствие утраты белого вещества. В коре больших полушарий в наибольшей степени поражаются клетки в слоях V и VI. Выраженность микро- и макроскопических дегенеративных изменений (с коррекцией на возраст к моменту смерти) коррелирует с числом повторов ЦАГ (Fortado et al., 1996; Penney, 1997). Детальный патоморфологический анализ изменений нескольких сотен случаев БГ показал, что дегенерация стриатума начинается с дорсомедиальной части хвостатого ядра и дорсолатеральной части скорлупы, а затем распространяется в вентральном направлении (Vonsattel., 1985). Различные группы нейронов хвостатого ядра и скорлупы страдают не в одинаковой степени (Aronin et al., 1983; Dawburn et al., 1985; Ferrante

et al., 1985, 1987; Reiner et al., 1988). Вставочные нейроны в стриатуме остаются относительно сохранными, но избирательно поражаются некоторые проекционные нейроны. При ювенильной форме БГ патоморфологические изменения в стриатуме более выражены и имеют более распространенный характер, вовлекая кору больших полушарий, мозжечок, таламус, бледный шар (Albin et al., 1990; Myers et al., 1991).

Нейрохимические изменения. ГАМК. При нейрохимическом исследовании мозга у больных с БГ выявлено значительное снижение концентрации ГАМК в стриатуме (Perry et al., 1973). Последующие исследования подтвердили, что при БГ снижается численность ГАМКергических нейронов, и показали, что концентрация ГАМК снижена не только в стриатуме, но и в его проекционных зонах — наружном и внутреннем сегментах бледного шара, а также черной субстанции. В мозге при БГ обнаружено также изменение ГАМК-рецепторов с помощью исследований связывания рецепторов и гибридизации *in situ* мРНК. Число ГАМК-рецепторов оказалось умеренно сниженным в хвостатом ядре и скорлупе, но повышено в ретикулярной части черной субстанции и наружном сегменте бледного шара (Albin et al., 1989), что, вероятно, объясняется денервационной гиперчувствительностью.

Ацетилхолин. Ацетилхолин используют в качестве нейромедиатора крупные шиповидные вставочные нейроны в полосатом теле. В ранних посмертных исследованиях у больных с БГ было выявлено снижение активности *холинацетилтрансферазы (ХАТ)* в стриатуме, что могло свидетельствовать об утрате холинергических нейронов (Spokes, 1980). Однако в сравнении со значительным снижением численности ГАМКергических нейронов, холинергические вставочные нейроны остаются относительно сохранными (Ferrante et al., 1987). Следовательно, плотность ацетилхолинэстераза-позитивных нейронов и активность ХАТ в полосатом теле на самом деле относительно повышены, в сравнении с контролем, уравненным по возрасту.

Субстанция Р. Субстанция Р содержится во многих средних шиповидных нейронах полосатого тела, которые преимущественно проецируются на внутренний сегмент бледного шара и черную субстанцию и обычно содержат также динорфин и ГАМК. Уровень субстанции Р в стриатуме и ретикулярной части черной субстанции при БГ снижен. На терминальной стадии заболевания с помощью иммуногистохимических исследований выявлено значительное снижение численности нейронов, содержащих субстанцию Р. На более ранних стадиях нейроны, содержащие субстанцию Р и проецирующиеся на внутренний сегмент бледного шара, относительно сохранны, по сравнению с нейронами, проецирующимися на ретикулярную часть черной субстанции (Reiner et al., 1988; Albin et al., 1989).

Опиоидные пептиды. Энкефалин содержится в средних шиповидных проекционных ГАМКергических нейронах непрямого пути, проецирующихся на наружный сегмент бледного шара и несущих на себе D_2 -рецепторы. С помощью иммуногистохимических исследований было показано, что на ранней стадии БГ происходит утрата энкефалин-содержащих нейронов, проецирующихся на наружный сегмент бледного шара (Reiner et al., 1988; Albin et al., 1989). Эти клетки, по-видимому, гибнут раньше, чем клетки, содержащие субстанцию Р и проецирующиеся на внутренний сегмент бледного шара.

Катехоламины. Нейроны, содержащие биогенные амины (дофамин, серотонин) и проецирующиеся на полосатое тело, расположены в компактной части черной субстанции, вентральной покрывке и ядрах шва. В то время как норадренергические проекции в полосатое тело человека минимальны, уровни серотонина и дофамина (в пересчете на грамм ткани) в стриатуме оказываются повышенными, что свидетельствует о сохранности этих афферентных проекций на фоне выраженной утраты собственных нейронов стриатума (Albin et al., 1989). Дофаминергические нейроны черной субстанции остаются сохранными как при классической, так и при ювенильной формах БГ.

Соматостатин/нейропептид Y и синтетаза оксида азота. Измерение уровня соматостатина и нейропептида Y в стриатуме при БГ выявило их 4–5-кратное увеличение, по сравнению с нормальными тканями. С помощью иммуногистохимических исследований констатирована абсолютная сохранность вставочных нейронов стриатума, содержащих нейропептид Y, сома-

тостатин и синтетазу оксида азота (Aronin et al., 1983; Dawburn et al., 1985; Ferrante et al., 1985; Beal et al., 1986). Таким образом, эти нейроны резистентны к патологическому процессу.

Возбуждающие аминокислоты. Высказывалось предположение, что селективная гибель клеток при БГ связана с индуцированным глутаматом нейротоксическим эффектом. Уровни глутамата и хинолиновой кислоты (эндогенный нейротоксин, представляющий собой побочный продукт метаболизма серотонина и являющийся агонистом глутаматных рецепторов) в стриатуме при БГ изменены незначительно, однако недавнее исследование с помощью МР-спектроскопии выявило *in vivo* повышение уровня глутамата. Уровень глиального фермента, ответственного за синтез хинолиновой кислоты, в стриатуме при БГ увеличен по сравнению с нормой примерно в 5 раз (Foster et al., 1985), в то время как активность фермента, обеспечивающего деградацию хинолиновой кислоты, повышена при БГ только на 20–50%. Таким образом, синтез хинолиновой кислоты при БГ может быть повышен.

Исследования рецепторов *возбуждающих аминокислот* (ВАК) при БГ выявили значительное снижение численности NMDA-, AMPA-, каинатных и метаботропных глутаматных рецепторов в стриатуме, а также AMPA- и каинатных рецепторов в коре больших полушарий (Young et al., 1988; Albin et al., 1990; Dure IV et al., 1991; Wagster et al., 1994). На поздней стадии БГ NMDA-рецепторы практически отсутствовали, на предклинической и ранней стадии отмечалось значительное снижение численности этих рецепторов.

Избирательная чувствительность. При БГ избирательно гибнут определенные типы стриарных клеток. Средние шиповидные нейроны, проецирующиеся на наружный сегмент бледного шара и содержащие ГАМК и энкефалин, гибнут уже на очень ранней стадии заболевания, также, как и нейроны, содержащие ГАМК и субстанцию Р и проецирующиеся на ретикулярную часть черной субстанции (Albin et al., 1989). Утрата нейронов, содержащих ГАМК и энкефалин и проецирующихся на наружный сегмент бледного шара, растормаживает эту структуру, что, в свою очередь, ведет к активному торможению субталамического ядра. Снижением активности субталамического ядра, по-видимому, можно объяснить хореиформные движения, возникающие при БГ. Давно известно, что очаговые поражения субталамического ядра могут быть причиной хореи. Утрата нейронов, содержащих ГАМК и субстанцию Р и проецирующихся на ретикулярную часть черной субстанции, вероятно, может быть причиной глазодвигательных нарушений, наблюдаемых при БГ. Этот путь в норме тормозит нейроны ретикулярной части черной субстанции, проецирующиеся на верхние бугорки четверохолмия, которые, в свою очередь, регулируют саккады. При ювенильной форме БГ пути, указанные выше, страдают более тяжело и, кроме того, рано утрачиваются стриарные проекции во внутренний сегмент бледного шара.

Белок гентингтин, кодируемый геном, мутация которого вызывает БГ, выявляется в различных структурах головного мозга и других тканях (DiFiglia, 1995; Gutenkunst et al., 1995; Sharp, 1995; Trottier, 1995). В норме гентингтин преимущественно обнаруживается в цитоплазме нейронов. Белок выявляется в большинстве нейронов мозга, но, как показывают последние данные, его содержание выше в матриксных, чем в стриосомных нейронах, а в проекционных нейронах выше, чем во вставочных нейронах (Ferrante et al., 1997; Kosinski et al., 1997). Таким образом, избирательная чувствительность нейронов коррелирует с содержанием в них гентингтина, который в норме представлен в определенных популяциях нейронов.

Как и в мозге больных с БГ, у мышей, трансгенных по N-терминальному фрагменту гена БГ с увеличенным числом повторов, гентингтин образует плотные агрегаты в ядрах нейронов (Mangiarini et al., 1996; Davies et al., 1997). Эти внутриядерные включения формируются в стриарных проекционных (но не во вставочных) нейронах. У трансгенных мышей включения образуются за несколько недель до появления симптомов. Эти данные свидетельствуют, что белок гентингтин, содержащий увеличенное число глутаминовых остатков, включение которых кодируют тринуклетидные повторы, или его фрагмент накапливается в ядре, в результате может страдать осуществляемый им контроль клеточных функций.

Принципы лечения

Симптоматическая терапия. Эффективной терапии, способной останавливать прогрессирование БГ, пока не разработано. Неоднократно проводились испытания тех или иных лекарственных средств, однако получить сколько-нибудь значимый эффект не удалось (Folstein, 1989; Harper, 1996). Нейролептики и другие антагонисты дофаминовых рецепторов широко используются для коррекции психических расстройств и непроизвольных движений у больных с БГ. Непроизвольные движения отражают дисбаланс между дофаминергической и ГАМКергической системами. Соответственно, нейролептики используются для ослабления избыточной дофаминергической активности. Однако эти препараты сами по себе могут вызвать выраженные когнитивные и экстрапирамидные побочные эффекты. К тому же, за исключением тех случаев, когда у больного развивается психоз или возбуждение, их эффективность не доказана. Нейролептики часто вызывают или усугубляют дисфагию или другие двигательные расстройства. Нейролептики нового поколения, такие как рисперидон, клозапин и оланзапин, могут быть особенно полезны в лечении БГ, поскольку в меньшей степени вызывают экстрапирамидные побочные эффекты, но способны ослабить параноидный синдром или повышенную раздражительность.

Тетрабеназин и резерпин также ослабляют активность дофаминергической системы и способны уменьшать выраженность непроизвольных движений на ранней стадии заболевания. Однако эти средства могут вызвать депрессию. Поскольку заболевание само по себе часто вызывает депрессию, это побочное действие существенно ограничивает применение резерпина и тетрабеназина. На поздней стадии заболевания клетки, несущие дофаминовые рецепторы, гибнут, поэтому эффективность антагонистов дофаминовых рецепторов ослабевает или утрачивается.

Нейролептики, антидепрессанты и анксиолитики применяются для лечения психоза, депрессии и раздражительности у больных с БГ (Shoulson, 1986), однако их следует назначать только на тот период, когда у больного действительно имеются эти симптомы. Препараты, которые могут быть полезными на одной стадии заболевания, по мере его прогрессирования могут становиться неэффективными или даже оказывать неблагоприятное влияние.

У больных с БГ проводились испытания агонистов ГАМК-рецепторов, ввиду того, что при БГ было выявлено значительное снижение уровня ГАМК в стриатуме, а также гиперчувствительность ГАМК-рецепторов в его проекционных зонах (Shoulson, 1986). Бензодиазепины оказались эффективными в тех случаях, когда непроизвольные движения и когнитивные нарушения усугублялись стрессом и тревогой. Следует назначать низкие дозы этих препаратов, чтобы избежать нежелательного седативного эффекта. У большинства больных с БГ ни один из препаратов не приводит к существенному улучшению качества жизни.

При раннем начале БГ, протекающей с симптомами паркинсонизма, можно испытать дофаминергические средства (Shoulson, 1986), однако их эффективность ограничена. Более того, леводопа может вызывать или усиливать миоклонию у этих больных. В то же время баклофен способен уменьшать ригидность у некоторых больных БГ.

Превентивная (нейропротекторная) терапия. Хотя генетический дефект при БГ известен, до сих пор остается неясным, как он приводит к избирательной дегенерации

нейронов. Предполагают, что превентивная терапия, направленная на уменьшение окислительного стресса и эксайтотоксического эффекта, потенциально способна замедлять или приостанавливать прогрессирование заболевания (Shoulson, Kieburzt, 1997). Ситуация в чем-то может напоминать гепатолентикулярную дегенерацию, при которой генетический дефект в течение многих лет оставался неизвестным, однако превентивная терапия, направленная на вторичный эффект — накопление меди, — приводила к «излечению». В связи с этим гипотеза, согласно которой БГ связана с расстройством энергетического метаболизма и гибелью клеток вследствие эксайтотоксического эффекта, привлекает особое внимание (Beal, 1992). Заболевание само по себе может вызывать гибель клеток за счет внутриядерной агрегации N-терминальных фрагментов гентингина, нарушающей клеточные и метаболические функции (Davies et al., 1997; DiFiglia et al., 1997). Подобный процесс может поражать некоторые группы нейронов в большей степени, чем другие группы, в силу их более высокой чувствительности к эксайтотоксическому повреждению. В этом случае превентивная терапия антагонистами рецепторов возбуждающих аминокислот или средствами, предупреждающими свободнорадикальное повреждение, будет способна предупреждать или откладывать начало и прогрессирование заболевания (Beal, 1995). На лабораторных моделях бокового амиотрофического склероза было показано, что антиоксидантные средства и антагонисты рецепторов (ВАК) способны замедлять прогрессирование заболевания (Beal, 1995). Аналогичные подходы могут быть эффективны и при БГ (Shoulson, Kieburzt, 1997). В настоящее время проводятся клинические испытания антагонистов глутаматных рецепторов и средств, усиливающих функцию комплекса II электронотранспортной цепи митохондрий.

ДИСТОНИЯ

Клинические проявления

Выделяют первичную и вторичную формы дистонии, при этом их клинические проявления зависят от этиологии (Fahn, 1988; Fahn et al., 1988). Дистония — синдром, проявляющийся деформирующими движениями и позами, которые возникают вследствие одновременного непроизвольного сокращения мышц-агонистов и антагонистов.

Дистония стопы может проявляться разгибанием и подворачиванием стопы, а также выраженным сгибанием пальцев, дистония кисти — ее сгибанием с переразгибанием пальцев, дистония шеи и туловища — их вращательными движениями. Дистония в лицевой области проявляется разнообразными движениями, включая форсированное закрывание или открывание рта, зажмуривание глаз, вытягивание губ, высовывание языка. Дистонические позы часто имеют причудливый характер и инвалидизируют больных. Они всегда исчезают во время сна и иногда при расслаблении.

Дистония может вовлекать любую часть тела. По распространенности выделяют фокальную дистонию (ее обозначают по пораженной части тела — например, краниальная, цервикальная, аксиальная), сегментарную дистонию, вовлекающую

две смежных части тела и генерализованную дистонию. Больные могут ослаблять произвольные движения с помощью корригирующих жестов, например, прикасаясь к подбородку, некоторые больные уменьшают выраженность кривошеи.

Вторичные формы дистонии возникают в силу различных причин — при наследственных метаболических заболеваниях (например, аминокислуриях или липидозах), отравлении угарным газом, травме, инсульте или субдуральной гематоме (Calne, Lang, 1988; Jankovic, Fahn, 1993). Возраст начала и клинические проявления вторичной дистонии варьируемы и зависят от этиологии заболевания.

Первичная дистония представляет собой группу наследственных заболеваний. При некоторых из них в настоящее время установлен генетический дефект (Segawa et al., 1976; Fahn, 1988; Kramer et al., 1990; Lee et al., 1991; Waters et al., 1993; Bressman et al., 1994; Ichinose et al., 1994; Knappskog et al., 1995; Ludecke et al., 1995) (рис. 11.4). Эти заболевания могут передаваться по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному или Х-сцепленному типам и сочетаться с другими экстрапирамидными синдромами — миоклонией, тремором или паркинсонизмом. Во многих семьях отмечается

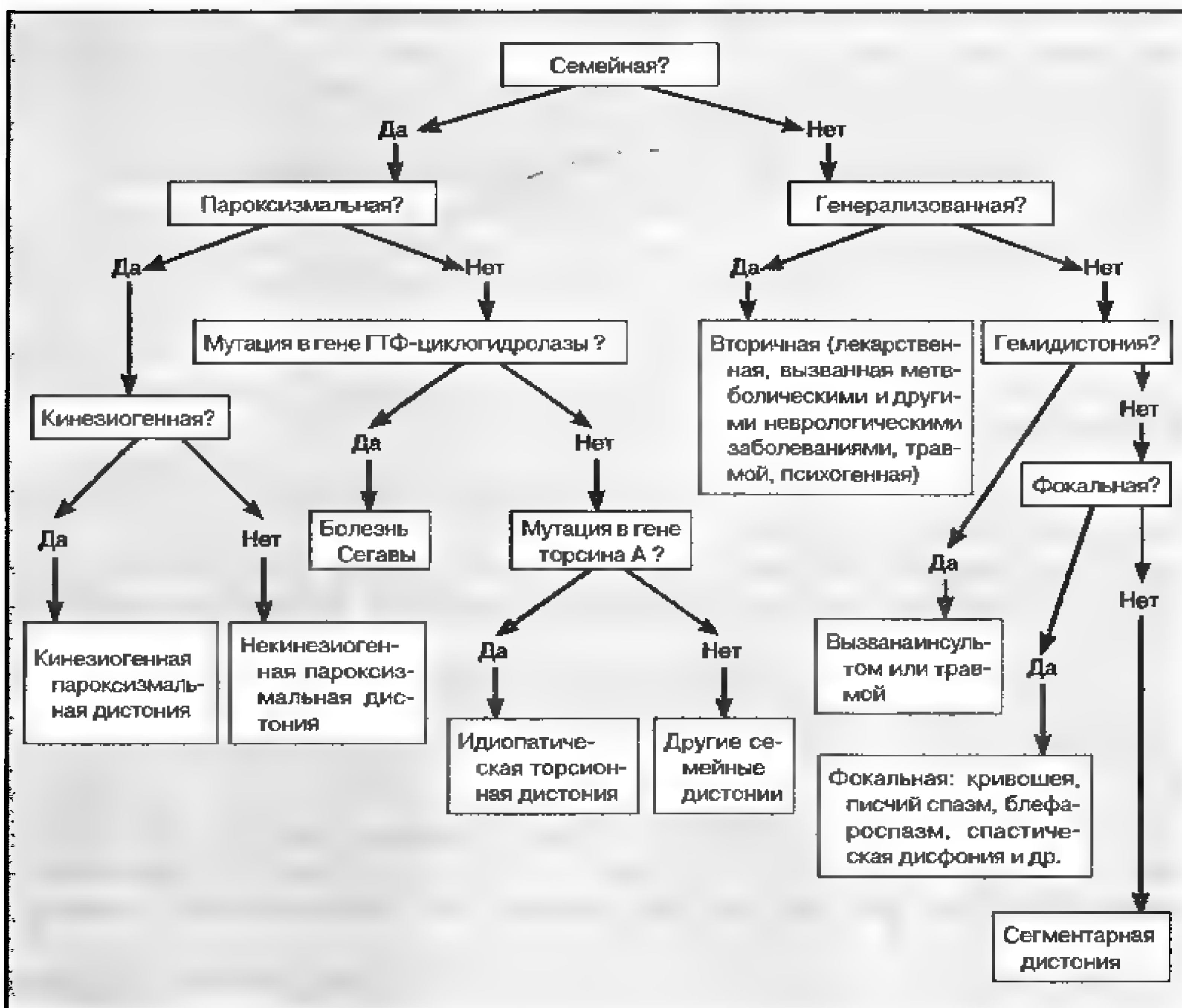


Рис. 11.4. Алгоритм диагностики дистонии

вариабельная пенетрантность, при этом у некоторых лиц заболевание проявляется в детском возрасте, а у других — в зрелом.

Хотя каждый из вариантов наследственной дистонии имеет свои особенности, существуют общие закономерности. Как правило, дистония, начинающаяся в детском возрасте, первоначально вовлекает нижние конечности, затем туловище, шею и верхние конечности. Обычно она имеет тенденцию к генерализации и вызывает значительный физический дефект, но оставляет сохранными когнитивные функции. В противоположность этому, дистония, начинающаяся в зрелом возрасте, редко генерализуется и обычно остается фокальной или сегментарной, вовлекая туловище, шею, верхние конечности или краниальную мускулатуру (мышцы глаз или рта). Цервикальная или аксиальная формы дистонии обычно проявляются в возрасте 20—50 лет, тогда как краниальная дистония — как правило, между 50 и 70 годами.

Нейрохимические изменения

Нейрохимические изменения при различных формах дистонии остаются плохо изученными (Hornykiewicz et al., 1986, 1988; Chase et al., 1988; Lang et al., 1988; Leenders et al., 1988; Otsuka et al., 1992; Eidelberg et al., 1993, 1995; Perlmutter et al., 1997). Ни при одной из форм первичной дистонии в мозге не выявляются фокальные дегенеративные изменения. Исследование моноаминергических систем обычно не выявляет изменений. Однако исследования отдельных семей с дистонией проводятся редко. Больные обычно умирают не от дистонии, а от сопутствующих заболеваний, поэтому отсутствует достаточный патоморфологический материал.

Важнейшим исключением служит болезнь Сегавы — аутосомно-рецессивное заболевание, при котором дистония подвержена суточным флуктуациям (уменьшается в утренние часы и усиливается днем и вечером) и значительно улучшается под влиянием малых доз леводопы. Идентифицирован ген болезни Сегавы, который кодирует ГТФ-циклогидролазу I — фермент, участвующий в синтезе биоптерина, облигатного кофактора тирозингидроксилазы (Segawa et al., 1976; Ichinose et al., 1994). У больных с болезнью Сегавы снижена активность тирозингидроксилазы и синаптический уровень дофамина. Предполагают, что во время сна синаптический уровень дофамина частично восстанавливается, но после пробуждения быстро снижается, сопровождаясь усилением дистонии во второй половине дня.

Болезнь «любэг» — X-сцепленное заболевание, наблюдающееся у филиппинцев и проявляющееся сочетанием дистонии с паркинсонизмом (Wilhelmsen et al., 1991; Waters et al., 1993a, 1993b). С помощью ПЭТ у больных выявляется снижение захвата ¹¹C-флуородопы, свидетельствующее о нарушении метаболизма дофамина в мозге.

Утрата ГАГ-кодона в гене DYT-1 лежит в основе большинства случаев дистонии детского возраста, наследуемой по аутосомно-доминантному типу (Ozelius et al., 1997). Эта мутация особенно распространена среди евреев-ашкенази и впервые появилась у одного из их предков, жившего около 300 лет назад в Литве. Этот ген кодирует белок торсин А, который выявляется в дофаминергических нейронах черной субстанции, гранулярных клетках мозжечка, клетках зубчатого ядра и пирамидных клетках гиппокампа (Penney et al., 1997). Функция этого белка остается неизвестной, так же как и его влияние на функционирование дофаминергической системы. Однако не-

эффективность препаратов леводопы при этом заболевании свидетельствует о том, что активность дофаминергической системы не страдает.

Подходы к лечению

Приступая к лечению дистонии, прежде всего следует определить, реагирует ли она на леводопу или агонист дофаминовых рецепторов (Calne, Lang, 1988; Fahn et al., 1988). Если нет, то следует испробовать антагонисты мускариновых холинорецепторов (холинолитики), баклофен, карбамазепин, бензодиазепины с длительным действием (Fahn, 1983; Calne, Lang, 1988; Fahn et al., 1988). Пробное лечение различными препаратами следует проводить систематически, с тем, чтобы четко выяснить, оказывает ли то или иное средство терапевтический эффект или нет. У многих больных фармакотерапия вызывает лишь весьма умеренный эффект. При дистонии, начинающейся в детском возрасте, иногда наблюдается значительное улучшение при длительном лечении высокими дозами антагонистов мускариновых холинорецепторов (Fahn, 1983). У этих больных пробное лечение должно продолжаться не менее 6 месяцев, поскольку терапевтический эффект может проявиться не сразу.

При дистонии прибегают и к хирургическому лечению, в частности стереотаксической таламотомии или паллидотомии (Cooper, 1976). Несмотря на существенный риск тяжелой дизартрии и других осложнений, возможных при двусторонней операции, которая необходима при генерализованной дистонии или спастической кривошее, благодаря современным нейровизуализационным и нейрофизиологическим методикам, стереотаксические операции стали незаменимым методом в наиболее тяжелых случаях. В последние годы все шире используются не только деструктивные, но и стимуляционные методы вмешательства на глубинных структурах мозга. В качестве одной из возможностей предложено сочетание микростимуляции бледного шара или таламуса с одной стороны и паллидотомии или таламотомии — с другой стороны. Локальные инъекции ботулотоксина каждые 2–4 месяца — эффективный метод лечения фокальной дистонии (Brin et al., 1987; Jankovic, Orman, 1987; Lew et al., 1994). Инъекции проводят в мышцы, вовлеченные в гиперкинез, и вызывают их частичное ослабление, которого, однако, достаточно для того, чтобы уменьшить выраженность дистонических сокращений. Инъекции приходится регулярно повторять. Побочные явления минимальны. У некоторых больных вскоре после инъекции развивается избыточная слабость мышц, которая проходит в течение 1–2 недель. Чтобы избежать повторения этого осложнения, дозу при последующих введениях снижают. У некоторых больных при излишне частом введении ботулотоксина образуются антитела к токсину, которые снижают его долговременную эффективность.

ТРЕМОР

Клинические проявления

Тремор (дрожание) — непроизвольные ритмичные движения конечности, части конечности, головы, нижней челюсти, языка или голосовых связок. Тремор обычно

подразделяют на тремор покоя, кинетический тремор и постуральный тремор (Hallett, 1986; Findley, 1992). Тремор покоя чаще всего наблюдается при болезни Паркинсона, но может наблюдаться и изолированно. Кинетический и постуральный типы тремора могут быть единственным симптомом заболевания, возникать при других неврологических заболеваниях, как правило, сопровождаясь иными неврологическими симптомами, а также возникать в результате метаболических расстройств или как побочное действие лекарственных средств (рис. 11.5).

Самый частый тип постурального и кинетического тремора — усиленный физиологический тремор, который обычно имеет низкую амплитуду и высокую частоту (12 циклов/с). Физиологический тремор усиливается после физической нагрузки, при тиреотоксикозе, приеме различных лекарственных средств, таких как кофеин, адреномиметики, литий, вальпроевая кислота.

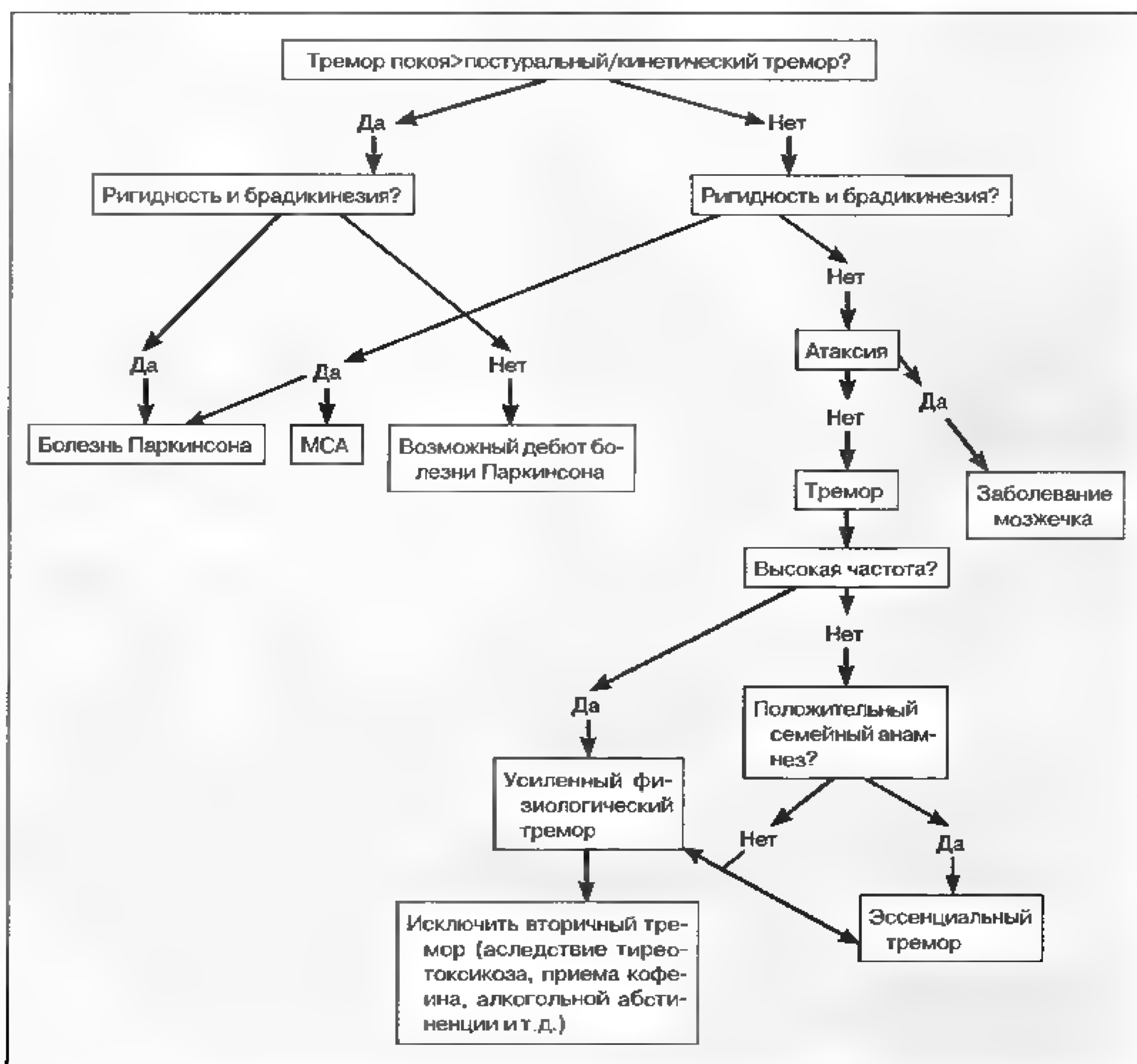


Рис. 11.5. Алгоритм диагностики тремора:
МСА — мультисистемная атрофия

Следующий частый вариант тремора — так называемый эссенциальный, или семейный тремор, который обычно бывает более медленным, чем усиленный физиологический тремор. Эссенциальный тремор может вовлекать конечности, а также голову, язык, губы, голосовые связки. Тремор усиливается при стрессе и в тяжелых случаях может приводить к инвалидизации больного. Больные с этим вариантом тремора часто имеют близких родственников, страдающих тем же заболеванием. Однако локализация и тяжесть тремора в пределах одной семьи существенно варьируют. Конечности могут вовлекаться асимметрично, однако строго односторонний тремор обычно свидетельствует в пользу иного заболевания. Тремор часто уменьшается после приема алкоголя, но усиливается кофеином, стрессом или сопутствующим тиреотоксикозом (как и усиленный физиологический тремор). В разных конечностях тремор бывает асинхронным — в отличие от синхронного тремора покоя при болезни Паркинсона. В связи с этим больной, не способный из-за тремора одной рукой удерживать чашку с жидкостью, не пролив ее, гораздо лучше справляется с этой задачей, придерживая чашку двумя руками — асинхронные движения рук частично гасят колебания друг друга.

Тремор может возникать при других экстрапирамидных заболеваниях, например, при миоклонической дистонии, характеризующейся быстрыми мышечными подергиваниями. В качестве отдельных вариантов выделяют ортостатический тремор и изолированный постуральный тремор (Hallett, 1986; Findley, 1992). В настоящее время ведутся активные поиски генетического дефекта при эссенциальном треморе (Durr et al., 1993). К настоящему времени удалось картировать ген лишь в отдельных семейных случаях, однако идентифицировать его продукт до сих пор не удалось. Возможно, что заболевание имеет связь с множественными генами. Различные семьи часто отличаются по реакции на алкоголь, наличию сопутствующих экстрапирамидных синдромов (миоклонии, дистонии, паркинсонизма). После идентификации генетического дефекта в различных семьях станет возможным определить, какие клинические нюансы генетически детерминированы, а какие — просто отражают фенотипическую вариабельность заболевания.

При поражениях мозжечка тремор обычно также имеет кинетический и постуральный характер. Низкочастотные осцилляции конечности возникают в результате неустойчивости ее проксимального отдела. В то же время тремор проходит, если конечность стабилизирована. Дифференциация мозжечкового и эссенциального видов тремора обычно не вызывает затруднений. Мозжечковый тремор усиливается при приближении конечности к цели, тогда как при эссенциальном треморе амплитуда гиперкинеза остается примерно одинаковой по ходу выполнения всего целенаправленного движения. При поражениях мозжечка, помимо тремора, отмечается также выраженное нарушение координации тонких движений, в то время как при эссенциальном треморе координация движений обычно не страдает.

Нейрохимические изменения

Исследование мозга умерших больных с эссенциальным тремором не выявило каких-либо специфических патоморфологических изменений или определенного нейрохимического дефекта. Хотя поражения мозжечковых эфферентов или афферентов

могут вызывать тремор, лежит ли в его основе какой-либо специфический нейрохимический дефект, остается неясным. Нейровизуализационные исследования помогают выявлять нейронные круги, вовлеченные в патогенез тремора (Jenkins et al., 1993; Wills et al., 1994).

Принципы лечения

В лечении эссенциального тремора используются несколько лекарственных средств — антагонисты бета-адренорецепторов, бензодиазепины и примидон (Findley, 1992). Наиболее действенны бета-адреноблокаторы, которые снижают амплитуду тремора и часто вызывают существенное клиническое улучшение. Низкие дозы бензодиазепинов (особенно клоназепама) также способны уменьшать выраженность эссенциального тремора. Их используют в качестве монотерапии или в комбинации с бета-адреноблокаторами. Но поскольку к действию этих средств со временем может вырабатываться толерантность, их рекомендуют использовать не регулярно, а по необходимости — например, перед публичным мероприятием или в период особенного стресса. Для уменьшения тремора может быть применен алкоголь, но риск развития алкоголизма ограничивает его употребление. Тем не менее, употребление алкогольного напитка перед едой может позволить более спокойно принять пищу и жидкость. Наконец, для уменьшения эссенциального тремора применяют и малые дозы примидона (25—250 мг/сут) в качестве монотерапии или в комбинации с бета-адреноблокаторами.

Фармакотерапия мозжечкового тремора обычно малоэффективна (Findley, 1992). Однако имеются сообщения о его успешном лечении с помощью клоназепама и примидона. Эффективным подходом к лечению тяжелого мозжечкового тремора могут быть стереотаксическая таламотомия (Findley, 1992) или микростимуляция таламуса (Hubble et al., 1996).

ТИКИ

Клинические проявления

Тики — повторяющиеся стереотипные движения, возникающие в результате последовательного или одновременного сокращения нескольких мышечных групп. Тики могут быть быстрыми (клоническими) или несколько более медленными (дистоническими). Чаще всего тики вовлекают лицо, шею, верхние конечности, реже — туловище и ноги. Иногда тики проявляются вокализациями, например, непроизвольным покашливанием или хмыканьем. Тикам обычно предшествует ощущение дискомфорта или императивной потребности совершить движение. В отличие от хореи, миоклонии или тремора, тики могут быть произвольно задержаны на короткий период времени. Интеллект у больных с тиками обычно остается сохранным, отсутствуют также какие-либо другие пирамидные или экстрапирамидные симптомы. У многих больных тики сочетаются с обсессивно-компульсивным расстройством (см. гл. 6).

Выделяют три основных клинических варианта тиков: транзиторные, хронические моторные и синдром Туретта (Lees, 1985; Kurlan, 1989; Jankovic, 1992). *Транзиторные*

тики начинаются в детском возрасте, сохраняются не более 1 года и в последующем не рецидивируют. Они отмечаются примерно у 10% лиц моложе 15 лет. *Хронические моторные тики* проявляются одиночными или множественными тиками, которые обычно начинаются в первые два десятилетия жизни и сохраняются в течение длительного времени (не менее 1 года). Третий вариант — *синдром Туретта* — характеризуется сочетанием вокальных и множественных моторных тиков. Обычно он проявляется в возрасте до 15 лет и характеризуется волнообразным течением с периодами усиления и ослабления гиперкинеза, сохраняясь во многих случаях до конца жизни.

Тики могут быть достаточно тяжелыми, вызывая физическую или психосоциальную дезадаптацию. Но в большинстве случаев они бывают относительно легкими и представляют скорее психосоциальную проблему. Установлено, что примерно 1 человек из 1000 страдает этим заболеванием. Встречаются семейные случаи синдрома Туретта, свидетельствующие об аутосомно-доминантном наследовании с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью. У членов семьи больного предполагаемый генетический дефект может проявляться хроническими моторными тиками или обсессивно-компульсивным расстройством (Cath et al., 1992). Ген или гены синдрома Туретта идентифицировать до настоящего времени не удалось.

Нейрохимические изменения

На сегодняшний день удалось провести патоморфологическое исследование лишь у нескольких больных с синдромом Туретта, при этом каких-либо специфических патоморфологических или нейрохимических изменений выявить не удалось (Anderson et al., 1992; Haber, Wolfer, 1992; Singer, 1992). В то же время в нескольких посмертных нейрохимических исследованиях отмечены изменения активности дофаминергической системы. Недавно с помощью нейровизуализационного исследования монозиготных близнецов с синдромом Туретта отмечено, что у близнеца с более выраженными клиническими проявлениями была выше численность дофаминовых D2-рецепторов в стриатуме (Wolff et al., 1996). С помощью МРТ обнаружено, что у больных с синдромом Туретта утрачена нормальная асимметрия правого и левого хвостатых ядер (Singer et al., 1993; Hyde et al., 1995). Данные функциональной МРТ и ПЭТ-активационных исследований свидетельствуют о дисфункции орбитофронтально-каудатного круга (Singer et al., 1993; Hyde et al., 1995).

Сравнительно недавно отмечено, что у некоторых лиц с постстрептококковой хореой Сиденгама, помимо собственно хореи, выявляются тики и обсессивно-компульсивное расстройство (Kiessling et al., 1993). В связи с этим появились предположения о том, что некоторые случаи тиков имеют аутоиммунный генез и связаны с образованием антител к антигенам хвостатого ядра, которое провоцируется стрептококковой инфекцией.

Принципы лечения

Хотя нейрохимический субстрат, лежащий в основе тиков, остается неизвестным, некоторое время назад было замечено, что малые дозы антагонистов дофаминовых

D₂-рецепторов или препараты, блокирующие накопление дофамина в везикулах (например, резерпин и тетрабеназин) способны эффективно подавлять тики (Lees, 1985). Для ослабления тиков могут также применяться агонисты α_2 -адренорецепторов клонидин и гуанфацин, а также бензодиазепин клоназепам. В любом случае лечение имеет симптоматический характер и не оказывает существенного влияния на течение заболевания. Многие больные не нуждаются в приеме каких-либо лекарственных средств. Лечение должно проводиться в том случае, когда тики существенно препятствуют обучению, установлению социальных взаимоотношений, поискам работы. Лекарственные средства редко полностью устраняют тики, и их побочные эффекты могут быть весьма существенными. Объяснение сути заболевания членам семьи, учителям, работодателям иногда способно решить многие проблемы. Только если немедикаментозные меры недостаточны, назначают лекарственные средства.

Поскольку существует риск развития долгосрочных побочных эффектов при применении антагонистов дофаминовых рецепторов, лечение рационально начинать с других препаратов, хотя их эффективность не столь высока. По этой причине препаратом первого выбора часто является клонидин. Хотя имеются противоречивые сообщения об эффективности этого препарата (Cohen et al., 1979; Goetz et al., 1987), он не вызывает долговременные побочные эффекты. Лечение следует начинать с низкой дозы (0,05 мг 2 раза в день), затем ее постепенно повышают в течение нескольких недель, пока не будет получен терапевтический эффект или не проявится побочное действие. Важно предостеречь больного от внезапного прекращения приема препарата, которое может повлечь за собой головную боль и повышение артериального давления.

При неэффективности клонидина возможно пробное лечение тетрабеназином, поскольку этот препарат у многих больных достаточно эффективен, но, в отличие от нейролептиков, вероятно, не вызывает поздней дискинезии. Начальная доза составляет 25 мг один раз в день, затем ее увеличивают до 25 мг 3 раза в день. Резерпин используют редко из-за опасности артериальной гипотензии и депрессии. Почти все антагонисты дофаминовых рецепторов эффективны при тиках, но наибольшей популярностью пользуются пимозид, галоперидол и флуфеназин. Пимозид в меньшей степени оказывает неблагоприятное влияние на когнитивные функции, чем галоперидол и нейролептики с выраженным холинолитическим действием (Regeur et al., 1986). Клозапин, по-видимому, не эффективен при тиках. В последние годы для лечения тиков используется рисперидон, который у части больных оказывается достаточно эффективным, однако опыт его применения пока недостаточно велик. Общая стратегия заключается в том, что лечение начинают с минимальной дозы, которую больной принимает 2–3 недели, в последующем дозу постепенно увеличивают до получения терапевтического эффекта или проявления побочного действия. При лечении нейролептиками следует всегда иметь в виду возможность развития поздней дискинезии. В связи с этим следует проинформировать больного об этой возможности и установить за ним регулярное наблюдение.

Лечение обсессивно-компульсивного расстройства, часто сопровождающего синдром Туретта, включает применение флуоксетина, кломипрамина или других ингибиторов обратного захвата серотонина. Этот класс препаратов эффективен при поведенческих расстройствах, связанных с синдромом Туретта (Kurlan, 1989).

ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ

Клинические проявления

Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона) — наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу и характеризующееся накоплением меди во многих органах и тканях, в том числе в головном мозге, печени, почках и роговице (Wilson, 1912). Заболевание было впервые описано S. A. Kinnier Wilson в 1912 г. как «определенный симптомокомплекс, основными проявлениями которого являются генерализованный тремор, дизартрия и дисфагия, мышечная ригидность и гипертонус, истощение, спастические сокращения, контрактуры, повышенная эмоциональность. Психические симптомы могут быть преходящими и напоминать проявления токсического психоза, но бывают не столь тяжелыми и более хроническими, к ним относятся общее сужение умственного горизонта, некоторая рассеянность или покорность без бреда или галлюцинаций. Они не обязательно прогрессируют в той же степени, как неврологические симптомы. В некоторых случаях болезни психические симптомы бывают очень легкими или отсутствуют» (Wilson, 1912). Хотя Вильсон описал большинство клинических проявлений заболевания, он не обратил внимания на поражение печени и патологическую пигментацию роговицы. Последняя развивается вследствие отложения меди в роговице и обозначается как кольцо Кайзера — Флейшера (Scheinberg, Sternlieb, 1984; Brewer et al., 1988; Brewer, 1995).

Гепатолентикулярная дегенерация вызвана мутацией гена переносчика меди, расположенного на 13-й хромосоме (Bull et al., 1993; Tanzi et al., 1993; Cox, 1995; DiDonato, Sarkar, 1997). Заболевание обычно проявляется на 2–3-м десятилетиях жизни преимущественно неврологическими и психическими симптомами либо симптомами, связанными с поражением печени (каждая из этих групп симптомов преобладает в трети случаев) (Akil, Brewer, 1995). Иногда симптомы появляются на первом десятилетии жизни, крайне редко — на шестом.

Неврологические проявления чаще всего включают дизартрию, дисфагию, нарушение тонкой моторной координации, тремор, ригидность. Реже наблюдаются хорея, дистония или мозжечковая атаксия. Если диагноз не установлен и не начато лечение, быстро прогрессирует поражение печени, нарастают дизартрия (вплоть до анартрии), дистония, появляется тремор «бьющихся крыльев» и в конечном итоге развивается летальный исход. Как уже упоминалось, часто развиваются изменения личности и поведения, депрессия, эмоциональная лабильность. У сибсов часто выявляются гепатит неясной этиологии, гемолитическая анемия или дисфункция почек. Поскольку гепатолентикулярная дегенерация, в отличие от многих других заболеваний, поддается лечению, ее следует исключать у всех больных с экстрапирамидными расстройствами и/или дизартрией с психическими расстройствами или без них.

Клиническая диагностика

Кольцо Кайзера—Флейшера легко выявляется при обычном осмотре (70%) или с помощью щелевой лампы (97%) (Scheinberg, Sternlieb, 1984; Brewer et al., 1988). Специфичность этого признака для гепатолентикулярной дегенерации составляет более 99%.

Наиболее точный лабораторный тест (в отсутствие холестатического поражения печени, которое также может приводить к накоплению меди) — измерение содержания меди в биоптате печени. У нелеченных больных этот показатель должен быть выше 200 мкг на 1 г сухого веса. В норме этот показатель не превышает 50 мкг на 1 г сухого веса.

Измерение суточной экскреции меди с мочой — простой тест, который обычно дифференцирует непораженных лиц от больных с гепатолентикулярной дегенерацией. В норме суточная экскреция меди составляет 20–45 мкг. При гепатолентикулярной дегенерации суточная экскреция всегда превышает 80 мкг. Показатель суточной экскреции меди, превышающий 125 мкг — абсолютный диагностический признак заболевания. Если этот показатель находится в диапазоне от 45 до 125 мкг, то пациент может быть либо гетерозиготным, либо гомозиготным по гену гепатолентикулярной дегенерации. Измерение экскреции меди за 2 суток может повысить точность теста.

Определение уровня церулоплазмينا в сыворотке чаще всего используется для диагностики гепатолентикулярной дегенерации. Однако в 10% случаев уровень церулоплазмينا остается нормальным (> 20 мг/дл). Но даже у больных с низким уровнем церулоплазмينا (< 20 мг/дл) он может повышаться на том или ином отрезке заболевания вследствие заболевания печени, беременности или назначения эстрогенов. Снижение уровня церулоплазмينا возможно и при других заболеваниях, например, при состояниях, сопровождающихся потерей белка, дефиците меди, болезни Менкеса, фульминантном гепатите, а также у лиц, гетерозиготных по гепатолентикулярной дегенерации.

Таким образом, если неврологические и психические симптомы позволяют заподозрить у больного гепатолентикулярную дегенерацию, его следует обследовать с помощью щелевой лампы. Если при этом будет выявлено кольца Кайзера—Флейшера, то диагноз практически не вызывает сомнений. Определение уровня церулоплазмينا, содержания меди в сыворотке, суточной экскреции меди с мочой проводят с целью подтверждения диагноза и получения исходных ориентиров для последующего контроля за лечением. МРТ может принести важную диагностическую информацию. Если у больного развились неврологические симптомы, то у него, как правило, имеются изменения на МРТ. Хотя ген гепатолентикулярной дегенерации идентифицирован, в большинстве семейных случаев выявляется его уникальная мутация, что затрудняет установление диагноза с помощью молекулярно-генетического исследования в клинической практике. Однако с развитием современной технологии, совершенствованием методики молекулярно-генетического исследования этот диагностический метод станет доступным.

Принципы лечения

Как только диагноз установлен, больному должен быть назначен препарат, снижающий содержание меди в организме. Кроме того, больной должен избегать пищевых продуктов с высоким содержанием меди, например, красного мяса, печени, шоколада, орехов, грибов, моллюсков и ракообразных. Важно проверить содержание меди в основном источнике воды, которую пьет больной. В первые месяцы лечения больных следует регулярно осматривать, чтобы вовремя заметить побочные эффекты применяемо-

го препарата или ухудшение симптоматики. Для выведения меди из организма чаще всего используют D-пеницилламин. Нередко лечение рекомендуют начинать с дозы 250 мг 4 раза в день. Однако в 10–30% случаев у больных с развившимися неврологическими проявлениями в первые несколько месяцев лечения развивается ухудшение. Это ухудшение может быть связано с первоначальным повышением уровня меди в сыворотке вследствие мобилизации запасов меди в печени и периферических тканях, что может вести к дополнительному повреждению мозга. Поэтому оптимальнее начинать лечение с более низкой дозы D-пеницилламина — 250 мг 1–2 раза в день под контролем содержания свободной меди в сыворотке и суточной экскреции меди с мочой. Препарат следует принимать за 30–60 мин до еды. Суточная экскреция меди с мочой должна поддерживаться на уровне 125 мкг. В последующем дозу D-пеницилламина повышают до 1 г/сут, как только уровень свободной меди в сыворотке и суточная экскреция меди с мочой начинают снижаться. В процессе лечения следует регулярно контролировать содержание меди и церулоплазмينا в сыворотке, а также суточную экскрецию меди с мочой (чтобы проверить регулярность приема больным препарата). Ежегодно проводят исследование роговицы с помощью щелевой лампы для оценки эффективности лечения.

Поскольку для D-пеницилламина характерна высокая частота побочных эффектов, в течение первого месяца необходимо 2–3 раза в неделю проводить клинический анализ крови с подсчетом ретикулоцитов, определением лейкоцитарной формулы, количества тромбоцитов и не менее 1 раза в неделю — анализ мочи. D-пеницилламин может вызывать волчаночный синдром, дерматит, стоматит, лимфаденопатию, тромбоцитопению, агранулоцитоз и другие осложнения.

Для удаления избытка меди из организма используют также британский антилюизит, триэтилен-тетрамин (триен, триентин), а для ограничения поступления меди в организм — препараты цинка. Доза триена обычно составляет 1–1,5 г/сут. Контроль во время лечения триеном проводят так же, как и при приеме D-пеницилламина. Препарат может вызывать дисфункцию почек, угнетение костного мозга, дерматологические осложнения.

Ацетат цинка (150 мг/сут) особенно часто применяют при непереносимости D-пеницилламина или триена. Ацетат цинка хорошо переносится, редко вызывает побочные эффекты и эффективен в качестве поддерживающей терапии, но не рекомендуется для начального лечения. Однако ацетат цинка может вызывать раздражение желудка, которое иногда заставляет отказываться от этого препарата. Механизм действия препаратов цинка связан с индукцией в печени металлотионина, который, в свою очередь, образует в тонком кишечнике хелаты с медью, поступающей с пищей или желчью, увеличивает экскрецию меди с калом и, следовательно, снижает степень ее всасывания.

Для начальной терапии больных с выраженными неврологическими или психическими расстройствами используют также тетратиомолибдат, который, в отличие от D-пеницилламина, не несет с собой риск нарастания симптомов. Тетратиомолибдат блокирует всасывание меди в кишечнике (при приеме с пищей), и, проникая в кровь, образует с медью нетоксичный комплекс, с которым она выводится из организма.

Несмотря на оптимальное лечение, у многих больных сохраняются неврологические расстройства, например, дизартрия, дистония, паркинсонизм, хорей или их сочетание. Симптоматическая терапия в этих случаях — та же, что и при первичных экстрапирамидных расстройствах, обсуждавшихся выше.

ЛИТЕРАТУРА

- Akil M., Brewer G.J. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv. Neurol.* 1995; 65: 171–178.
- Albin R.L., Reiner A., Anderson K.D. et al. Striatal and nigral neuron subpopulations in rigid Huntington's disease: implications for the functional anatomy of chorea and rigidity akinesia. *Ann. Neurol.* 1990; 27: 357–365.
- Albin R.L., Reiner A., Anderson K.D. et al. Preferential loss of striatoexternal pallidal projection neurons in presymptomatic Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 1992; 31: 425–430.
- Albin R.L., Young A.B., Penney J.B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends. Neurosci.* 1989; 12: 366–375.
- Albin R.L., Young A.B., Penney J.B. et al. Abnormalities of striatal projection neurons and N-methyl-D-aspartate receptors in presymptomatic Huntington's Disease. *New Engl. J. Med.* 1990; 322: 1293–1298.
- Anderson G.M., Pollak E.S., Chatterjee D. et al. Postmortem analysis of subcortical monoamines and amino acids in Tourette syndrome. *Adv. Neurol.* 1992; 58: 123–133.
- Aronin N., Cooper P., Lorenz L. et al. Somatostatin is increased in the basal ganglia in Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 1983; 13: 519–526.
- Augood S.J., Penney J.B., Friberg I.K. et al. Expression of early onset dystonia gene (DYT1) in human brain. *Ann. Neurol.* 1998, in press.
- Barbeau A. Manganese and extrapyramidal disorders. *Neurotoxicology.* 1985; 5: 13–36.
- Beal M.F., Kowall N.W., Ellison D.W. et al. Replication of the neurochemical characteristics of Huntington's disease by quinolinic acid. *Nature.* 1986; 321: 168–172.
- Beal M.F. Does impairment of energy metabolism result in excitotoxic neuronal death in neurodegenerative illnesses? *Ann Neurol.* 1992; 31: 119–130.
- Beal M.F. *Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Damage in Neurodegenerative Diseases*. Austin: RG Landes Co., 1995.
- Bressman S.B., de Leon D., Kramer P.L. et al. Dystonia in Ashkenazi Jews: clinical characterization of a founder mutation. *Ann. Neurol.* 1994; 36: 771–777.
- Brewer G., Yuzbasiyan-Gurkham V., Young A. The treatment and diagnosis of Wilson's disease. *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.* 1988; 1: 302–306.
- Brewer G.J. Practical recommendations and new therapies for Wilson's disease. *Drugs.* 1995; 50: 240–249.
- Brin M., Fahn S., Moskowitz C. et al. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Movement Dis.* 1987; 2: 237–254.
- Brooks D.J. Functional imaging of movement disorders, in Marsden C.D., Fahn S. (eds). *Movement Disorders*. 3rd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1994, pp. 65–87.
- Bull P.C., Thomas G.R., Rommens J.M. et al. The Wilson's disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat. Genet.* 1993; 5: 327–337.
- Burton K., Calne D. Pharmacology of Parkinson disease. *Neurol. Clin.* 1984; 2: 461–472.
- Buruma O., Lakke J. *Ballism*. Amsterdam: Elsevier, 1986.
- Calne D., Langston J., Martin W. et al. Positron emission tomography after MPTP: Observations relating to the cause of Parkinson disease. *Nature.* 1985; 317: 246–248.
- Calne D.B., Lang A.E. Secondary dystonia. *Adv. Neurol.* 1988; 50: 933.
- Cath D.C., Hoogduin C.A.L., van de Wetering B.J.M. et al. Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder: an analysis of associated phenomena. *Adv. Neurol.* 1992; 58: 33–42.
- Chase T.N., Tamminga C.A., Burrows H. Positron emission tomographic studies of regional cerebral glucose metabolism in idiopathic dystonia. *Adv. Neurol.* 1988; 50: 237–241.
- Cohen D., Young J., Nathanson A., Shaywitz B. Clonidine in Tourette's syndrome. *Lancet.* 1979; 2: 551–552.
- Cooper I. *Dystonia: Surgical Approaches to Treatment and Physiological Implications*. New York: Raven Press, 1976.

- Cox D.W. Genes of the copper pathway. *Am. J. Hum. Genet.* 1995; 56: 828–834.
- Davies S.W., Turmaine M., Cozens B. et al. Formation of neuronal intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation. *Cell.* 1997; 90: 537–548.
- Davis M.B., Bateman D., Quinn N.P. et al. Mutation analysis in patients with possible but apparently sporadic Huntington's disease. *Lancet.* 1994; 344: 714.
- Dawburn D., Dequidt M.E., Emson P.C. Survival of basal ganglia neuropeptide Y-somatostatin neurones in Huntington's disease. *Brain Res.* 1985; 340: 251–260.
- DeLong M.R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 1990; 13: 281–289.
- DiDonato M., Sarkar B. Copper transport and its alterations in Menkes and Wilson diseases. *Biochimica Biophysica Acta.* 1997; 1360: 316.
- DiFiglia M., Sapp E., Chase O. et al. Huntingtin is a cytoplasmic protein associated with vesicles in human and rat brain neurons. *Neuron.* 1995; 14: 1075–1081.
- DiFiglia M., Sapp E., Chase K.O. et al. Aggregations of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science.* 1997; 277: 1990–1993.
- Dure IV L.S., Young A.B., Penney J.B. Excitatory amino acid binding sites in the caudate nucleus and frontal cortex of Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 1991; 30: 785–793.
- Durr A., Dode C., Hahn V. et al. Diagnosis of "sporadic" Huntington's disease. *Neurol. Sci.* 1995; 129: 51.
- Durr A., Stevanin G., Jedynek C.P. et al. Familial essential tremor and idiopathic torsion dystonia are different genetic entities. *Neurology.* 1993; 43: 2212–2214.
- Eidelberg D., Moeller J.R., Ishikawa T. et al. The metabolic topography of idiopathic torsion dystonia. *Brain.* 1995; 118: 1473–1484.
- Eidelberg D., Takikawa S., Wilhelmsen K. et al. Positron emission tomographic findings in Filipino X-linked dystonia parkinsonism. *Ann. Neurol.* 1993; 34: 185–191.
- Fahn S. High dosage anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology.* 1983; 33: 1255–1261.
- Fahn S. Concept and classification of dystonia. *Adv. Neurol.* 1988; 50: 18.
- Fahn S., Bressman S. Should levodopa therapy for parkinsonism be started early or late? Evidence against early treatment. *Can. J. Neurol. Sci.* 1984; 11: 200–206.
- Fahn S., Marsden C., Calne D. *Dystonia*. New York: Raven Press, 1988.
- Ferrante R., Beal M., Kowall N. et al. Sparing of acetylcholinesterase-containing striatal neurons in Huntington's disease. *Brain Res.* 1987; 411: 162–166.
- Ferrante R., Kowall N., Beal M. et al. Selective sparing of a class of striatal neurons in Huntington's disease. *Science.* 1985; 230: 561–564.
- Ferrante R.J. et al. Heterogeneous topographic and cellular distribution of huntingtin expression in the normal human striatum. *J. Neurosci.* 1997; 17: 3052.
- Findley L.J. Tremors: Differential diagnosis and pharmacology, in Jankovic J., Tolosa E. (eds). *Parkinson Disease and Movement Disorders*. Urban and Schwarzenberger, Baltimore-Munich, 1988. pp. 243–261.
- Folstein S.E. *Huntington's Disease: A Disorder of Families*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989.
- Foster A., Whetsell W., Bird E., Schwarcz R. Quinolinic acid phosphoribosyltransferase in human and rat brain: activity in Huntington's disease and in quinolinate-lesioned rat striatum. *Brain Res.* 1985; 336: 207–214.
- Furtado S., Sucherowsky O., Rewsasle N.B. et al. Relationship between trinucleotide repeats and neuropathological changes in Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 132–136.
- Gelb D.J., Oliver E., Oilman S. KINDS diagnostic criteria for Parkinson disease, in preparation, 1998.
- Gerfen C. The neostriatal mosaic: Compartmentalization of corticostriatal input and striatonigral output systems. *Nature.* 1984; 311: 461–464.
- Gerfen C., Herkenham M., Thibault J. The neostriatal mosaic 2. Patch-directed and matrix-directed mesostriatal dopaminergic and nondopaminergic system. *J. Neurosci.* 1987; 7: 3915–3934.
- Giedd J.N., Rapoport J.L., Kruesi M.J.P., et al. Sydenham's chorea: magnetic resonance imaging of the basal ganglia. *Neurology.* 1995; 45: 2199–2202.

- Goetz C., Tanner C., Wilson R. et al. Clonidine and Grilles de la Tourette's syndrome: double-blind study using objective rating methods. *Ann. Neurol.* 1987; 21: 307–310.
- Goldberg Y.P., Kremer B., Andrew S.E. et al. Molecular analysis of new mutations for Huntington's disease, intermediate alleles and sex of origin effects. *Nat. Genet.* 1993; 5: 174–179.
- Graybiel A., Ragsdale C. *Biochemical Anatomy of the Striatum*. New York: Raven Press, 1983.
- Graybiel A.M. Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1995; 5: 733–741.
- Gusella J., Persichetti F., MacDonald M.E. The genetic defect causing Huntington's disease: repeated in other contexts? *Mol. Med.* 1997; 3: 238–246.
- Gusella J., Wexler N., Conneally P. et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature.* 1983; 306: 234–238.
- Gutekunst C.A., Levey A.I., Heilman D.J. et al. Identification and localization of huntingtin in brain and human lymphoblastoid cell lines with antifusion protein antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92: 8710.
- Haber S.N., Wolfer D. Basal ganglia peptidergic staining in Tourette syndrome: a follow-up study. *Adv. Neurol.* 1992; 58: 145–150.
- Hallett M. *Differential Diagnosis of Tremor*. New York: Elsevier Science, 1986.
- Harper P.S. Huntington's Disease: Major Problems in Neurology. 1996; 31: 438.
- Hornykiewicz O., Kish S. Biochemical Pathophysiology of Parkinson Disease. *Adv. Neurol.* 1981; 45: 19–34.
- Hornykiewicz O., Kish S., Becker L. et al. Biochemical Evidence for Brain Neurotransmitter Changes in Idiopathic Torsion Dystonia (Dystonia Musculorum Deformans). *Adv. Neurol.* 1987; 50: 157–165.
- Hornykiewicz O., Kish S.J., Becker L.E. et al. Brain neurotransmitters in dystonia musculorum deformans. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 347–353.
- Hubble J.P., Busenbark K.L., Wilkinson S. et al. Deep brain stimulation for essential tremor. *Neurology.* 1996; 46: 1150–1153.
- Huntington's Disease Collaborative Research Group: A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell.* 1993; 72: 971–983.
- Hyde T.M., Stacey M.E., Coppola R., et al. Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome: A quantitative MRI study of monozygotic twins. *Neurology.* 1995; 45: 1176–1182.
- Ichinose H., Ohye T., Takahashi E. et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat. Genet.* 1994; 8: 236–242.
- Jankovic J. Diagnosis and classification of tics and Tourette syndrome. *Adv. Neurol.* 1992; 58: 714.
- Jankovic J., Fahn S. Dystonic disorders, in Jankovic J., Tolosa E. (eds). *Parkinson Disease and Movement Disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993. pp. 337–374.
- Jankovic J., Marsden C.D. Therapeutic strategies in Parkinson disease, in Jankovic J., Tolosa E. (eds). *Parkinson Disease and Movement Disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993. pp. 115–144.
- Jankovic J., Orman J. Botulinum A toxin for cranialcervical dystonia: a double-blind placebo-controlled study. *Neurology.* 1987; 37: 616–623.
- Jankovic J., Tolosa E. *Parkinson Disease and Movement Disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988.
- Jenkins I.H., Bain P.G., Colebatch J.G. et al. A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann. Neurol.* 1993; 34: 82–90.
- Kiessling L.S., Marcotte A.C., Culpepper L. Antineuronal antibodies in movement disorders. *Pediatrics.* 1993; 92: 39–43.
- Klockgether T., Turski L. Toward an understanding of the role of glutamate in experimental parkinsonism: agonist-sensitive sites in basal ganglia. *Ann. Neurol.* 1992; 34: 585–593.
- Knappskog P., Flatmark T., Mallet J. et al. Recessively inherited L-dopa-responsive dystonia caused by a point mutation (Q381K) in the tyrosine hydroxylase gene. *Hum. Mol. Genet.* 1995; 4: 1209–1212.
- Kosinski C.M., Cha J.J., Young A.B. et al. Huntingtin immunoreactivity in the rat neostriatum: differential accumulation in projection and interneurons. *Exp. Neurol.* 1997; 144: 239–247.
- Kramer P.L., De Leon D., Ozelius L. et al. Dystonia gene in Ashkenazi Jewish population is located on chromosome 9q32–34. *Ann. Neurol.* 1990; 27: 114–120.

- Kurlan R. Tourette's syndrome. *Neurology*. 1989; 39: 1625–1630.
- Lang A.E., Garnett E.S., Firnau G. et al. Positron tomography in dystonia. *Adv. Neurol.* 1988; 50: 249–253.
- Langston J., Forno L., Rebert C., Irwin I. Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel monkey. *Brain Res.* 1984a; 292: 390–394.
- Langston J., Langston E., Irwin I. MPTP-induced parkinsonism in human and nonhuman primates: clinical and experimental aspects. *Acta Neurol. Scand.* 1984b; 70 (Suppl. 100): 49–54.
- Lee L., Kupke K., Caballargonzaga F. et al. The phenotype of the x-linked dystonia-parkinsonism syndrome: an assessment of 42 cases in the Philippines. *Medicine*. 1991; 70: 179–187.
- Lee T., Seeman P., Tajpu A. et al. Receptor basis for dopaminergic supersensitivity in Parkinson disease. *Nature*. 1978; 273: 59–61.
- Leenders K.L., Quinn N., Frackowiak R.S., Marsden C.D. Brain dopaminergic system studied in patients with dystonia using positron emission tomography. *Adv. Neurol.* 1988; 50: 243–247.
- Lees A. *Tics and Related Disorders*. New York: Churchill Livingstone, 1985.
- Lew M.F., Shindo M., Moskowitz C.B. et al. Adductor laryngeal breathing dystonia in a patient with lubag (x-linked dystonia-Parkinsonism syndrome). *Mov. Disord.* 1994; 9: 318–320.
- Ludecke B., Dworniczak B., Bartholome K. A point mutation in the tyrosine hydroxylase gene associated with Segawa's syndrome. *Hum. Genet.* 1995; 95: 123–127.
- Lyon G., Adams R.D., Kolodny E.H. *Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children*. New York: McGraw-Hill, 1996.
- MacDonald M.E., Barnew G., Srinidhi J. et al. Gametic but not somatic instability of CAG repeat length in Huntington's disease. *J. Med. Genet.* 1993; 30: 982–986.
- Maneuf Y.P., Grossman A.R., Brotchie J.M. Modulation of GABAergic transmission in the globus pallidus by the synthetic cannabinoid WIN 55,2122. *Synapse*. 1996; 22: 382–385.
- Maneuf Y.P., Mitchell I.J., Crossman A.C., Brotchie J.M. On the role of enkephalin cotransmission in the GABAergic striatal efferents to the globus pallidus. *Exp. Neurol.* 1994; 125: 65–71.
- Mangiarini L., Sathasivam K., Seller M. et al. Exon 1 on the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. *Cell*. 1996; 87: 493–506.
- Mao C., Cheney D., Marco E. et al. Turnover times of gamma-aminobutyric acid and acetylcholine in nucleus caudatus, nucleus accumbens, globus pallidus, and substantia nigra: effects of repeated administration of haloperidol. *Brain Res.* 1977; 132: 375–379.
- Markham C., Diamond S. Modification of Parkinson disease by long-term levodopa treatment. *Arch. Neurol.* 1986; 43: 405–407.
- Marsden C., Parkes J., Quinn N. Fluctuations of Disability in Parkinson Disease: Clinical Aspects, in Marsden C.D., Fahn S. *Movement Disorder*. London: Butterworths Scientific, 1982. pp. 96–122.
- Marsden C.D. Problems with long-term levodopa therapy for Parkinson disease. *Clin. Neuropharmacol.* 1994; 17 (Suppl. 2): S 32–S 44.
- Mayeux R., Stern Y., Cote L., Williams B. Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson disease. *Neurology*. 1984; 34: 642–646.
- Mink J.W., Thach W.T. Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1993; 3: 950–957.
- Myers R.H., Vonsattel J.P., Stevens T.J. et al. Clinical and neuropathological assessment of severity in Huntington's disease. *Neurology*. 1991; 38: 341–347.
- Myers R.H., MacDonald M.E., Koroshetz W.J. et al. De novo expansion of a (CAG) n repeat in sporadic Huntington's disease. *Nat. Genet.* 1993; 5: 168–173.
- Nutt J. Levodopa-induced dyskinesias: review, observations and speculations. *Neurology*. 1990; 40: 340–345.
- Nutt J., Woodward W., Hammerstad J. et al. The on-off phenomenon in Parkinson disease: relation to levodopa absorption and transport. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 483–488.
- Nutt J.G., Holford N.H.G. The response to levodopa in Parkinson disease: imposing pharmacological law and order. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 561–573.
- Nutt J.G. Levodopa-induced dyskinesia: review, observations and speculations. *Neurology*. 1990; 40: 340–345.

- Otsuka M., Ichiya Y., Shima F. et al. Increased striatal 18F-Dopa uptake and normal glucose metabolism in idiopathic dystonia syndrome. *J. Neurol. Sci.* 1992; 111: 195–199.
- Ozelius L., Hewett J.W., Page C.E. et al. The early onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat. Genet.* 1997; 17: 40–48.
- Palacios J.M., Landwehrmeyer B., Mengod G. Brain dopamine receptors: characterization, distribution, and alteration in disease, in Jankovic J., Tolosa E. (eds). *Parkinson Disease and Movement Disorders*. Baltimore: William & Wilkins, 1993. pp. 35–54.
- Pan H., Penney J., Young A. GABA and benzodiazepine receptor changes induced by unilateral 6-hydroxydopamine lesions of the medial forebrain bundle. *J. Neurochem.* 1985; 45: 1396–1404.
- Parkinson Study Group: Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease: a randomized dose-ranging study. *J.A.M.A.* 1997; 278: 125–130.
- Penney J., Young A. Striatal inhomogeneities and basal ganglia function. *Movement Dis.* 1986; 1: 3–15.
- Penney J.B. CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 1997, 41: 689–692
- Penney J.B., Young A.B., Shoulson I. et al. Huntington's disease in Venezuela: seven years of follow-up on symptomatic and asymptomatic individuals. *Movement Dis.* 1990; 5: 93–99.
- Perlmutter J.S., Stambuk M.K., Markham J. et al.: Decreased [¹⁸F] Spiperone binding in putamen in idiopathic focal dystonia. *J. Neurosci.* 1997; 17: 843–850.
- Perry T., Hanson S., Kloster M. Deficiency of gamma-aminobutyric acid in brain. *N. Engl. J. Med.* 1973; 288: 337–342.
- Polymeropoulos M.H., Lavedan C., Leroy E. et al. Mutation in the alphasynuclein gene identified in families with Parkinson disease. *Science.* 1997; 276: 2045–2048.
- Poskanzer D., Schuab R. Evidence for a single etiology related to subclinical infection about 1920. *Chronic. Dis.* 1963; 16: 961–973.
- Rajput A.H., Offord K.P., Beard C.M., Kurland L.T. Epidemiology of parkinsonism: incidence classification and mortality. *Ann. Neurol.* 1984; 16: 278–282.
- Regeur L., Pakkenberg B., Fog R., Pakkenberg H. Clinical features and longterm treatment with pimozide in 65 patients with Gilles de la Tourette's syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1986; 49: 791–795.
- Reiner A., Albin R., Anderson K. et al. Differential loss of striatal projections neurons in Huntington's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988; 85: 5733–5737.
- Richter R. Degeneration of the basal ganglia in monkeys from chronic carbon disulfide poisoning. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1945; 4: 324–353.
- Robertson R.G., Clarke C.E., Boyce S. et al. GABA/benzodiazepine receptors in the primate basal ganglia following treatment with MPTP: evidence for the differential regulation of striatal output by dopamine? In Grossman A.C., Sambrook M.A. (eds). *Neurol Mechanisms in Disorders of Movement*. London: John Libbey, 1989, pp. 165–173.
- Rubinsztein D.C., Leggo J., Coles R. et al. Phenotypic characterization of individuals with 3040 CAG repeats in the Huntington's disease (HD) gene reveals HD cases with 36 repeats and apparently normal elderly individuals with 3639 repeats. *Am. J. Hum. Genet.* 1996; 59: 16–22.
- Schell G., Strick P. The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary motor areas. *J. Neurosci.* 1984; 4: 539–560.
- Scheinberg I., Sternlieb I. *Wilson's Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1984.
- Segawa M., Hosaka A., Miyagawa F. et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv. Neurol.* 1976; 14: 215–233.
- Sharp A.H. Widespread expression of Huntington's disease gene (IT15) protein product. *Neuron.* 1995; 14: 1065–1074.
- Shoulson I. *Huntington's Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1986.
- Shoulson I. On chorea. *Clin. Neuropharmacol.* 1986; 9 (Suppl. 2): S 84–S 99.
- Shoulson I., Kiebertz K. Neuroprotective therapy for Huntington's disease, in Bar P.R., Beal M.F. (eds). *Neuroprotection in CNS Diseases*. New York: Marcel Dekker, 1997. pp. 457.

- Singer H.S. Neurochemical analysis of postmortem cortical and striatal brain tissue in patients with Tourette syndrome. *Adv. Neurol.* 1992; 58: 135–144.
- Singer H.S., Reiss A.L., Brown J.E. et al. Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome. *Neurology.* 1993; 43: 950–956.
- Spillantini M.G., Schmidt M.L., Lee V.M.Y. et al. α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature.* 1997; 388: 839–840.
- Spina M., Cohen G. Dopamine turnover and glutathione oxidation: implications for Parkinson disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989; 85: 1398–1400.
- Spokes E. Neurochemical alterations in Huntington's disease. *Brain.* 1980; 103: 179–210.
- Stacy M., Jankovic J. Differential diagnosis of Parkinson disease and the parkinsonism plus syndromes. *Neurol. Clin.* 1992; 10: 341–359.
- Starosta-Rubinstein S., Young A.B., Kluin K. et al. Clinical assessment of 31 Wilson's patients: correlations with structural changes on MRI. *Arch. Neurol.* 1987; 44: 365–370.
- Tanzi R.E., Petrukhin K., Chernov I. et al. The Wilson's disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat. Genet.* 1993; 5: 344–350.
- Tolosa E., Alom J., Marti M.J. Drug-induced dyskinesias, in Jankovic J., Tolosa E. (eds). *Parkinson Disease and Movement Disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993, pp. 375–397.
- Trottier Y., Devys D., Imbert G. et al. Cellular localization of the Huntington's disease protein and discrimination of the normal and mutated form. *Nat. Genet.* 1995; 10: 104–110.
- Vonsattel J.P., Myers R.H., Stevens T.J. et al. Neuropathological classification of Huntington's disease. *Neuropathol. Exp. Neurol.* 1985; 44: 559–577.
- Wagster M.V., Hedreen J.C., Peyser C.E. et al. Selective loss of [3 H] kainic acid and [3 H] AMPA binding in layer VI of frontal cortex in Huntington's disease. *Exp. Neurol.* 1994; 127: 70–75.
- Waters C.H., Faust P.L., Powers J. et al. Neuropathology of lubag (x-linked dystonia parkinsonism). *Movement Disord.* 1993; 8: 387–390.
- Waters C.H., Takahashi H., Wilhelmsen K.C. et al. Phenotypic expression of x-linked dystonia-parkinsonism (lubag) into two women. *Neurology.* 1993; 43: 1555–1558.
- Wilhelmsen K.C., Weeks D.E., Nygaard T.G. et al. Genetic mapping of "Lubag" (x-linked dystonia-parkinsonism) in a Filipino kindred to the pericentromeric region of the X chromosome. *Ann. Neurol.* 1991; 29: 124–131.
- Wills A.J., Jenkins I.H., Thompson P.D. et al. Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: a positron emission tomography study. *Ann. Neurol.* 1994; 36: 636–642.
- Wilson S. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain.* 1912; 34: 295–509.
- Wolff S.S., Jones D.W., Knable M.B. et al. Tourette syndrome prediction of phenotypic variation in monozygotic twins by caudate nucleus D-2 receptor binding. *Science.* 1996; 273: 1225.
- Yeh K., August T., Bush D. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of Sinemet CR: a summary of human studies. *Neurology.* 1989; 38 (Suppl. 2): 25–38.
- Young A., Greenamyre J., Hollingworth Z. et al. NMDA receptor losses in putamen from patients with Huntington's disease. *Science.* 1988; 241: 981–983.
- Young A.B. Huntington's disease: lessons from and for molecular neuroscience. *Neuroscientist.* 1994, preview issue: 30–37.
- Young A.B., Shoulson I., Penney J.B. et al. Huntington's disease in Venezuela: neurological features and functional decline. *Neurology.* 1986; 36: 244–249.

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Дж. Б. Гварначиа, Т.Л. Вольмер, С.Г. Ваксман

Рассеянный склероз (РС) — самая частая причина приобретенной демиелинизации центральной нервной системы, которая, по сути, представляет собой воспалительный процесс, направленный против миелина головного и спинного мозга. Являясь довольно распространенным заболеванием в западном полушарии и Европе, РС служит одной из основных причин инвалидизации лиц среднего и молодого возраста. Для большинства, если не для всех больных, РС является источником значительных физических и эмоциональных страданий, а обществу он наносит значительный экономический и социальный ущерб. В США РС страдают 300–400 тысяч человек. Хотя точная причина РС остается неизвестной и полностью излечить заболевание не удастся, в последние годы появились средства, которые влияют на течение заболевания, воздействуя на патогенетические процессы, лежащие в его основе, и способны улучшить качество жизни. В данной главе представлено современное понимание эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений РС, а также рассмотрены вопросы его фармакологического лечения.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Эпидемиология

С 1920-х годов предпринимались многочисленные эпидемиологические исследования с целью определить заболеваемость и распространенность **рассеянного склероза (РС)**. Были отмечены географические вариации и временные колебания этих показателей. Многие из этих исследований подтверждают гипотезу, что воздействие трансмиссивного фактора (например, вируса или другого экзогенного фактора) влияет на риск возникновения заболевания. Эта гипотеза подтверждается тремя линиями доказательств: 1) данными популяционных исследований; 2) результатами изучения миграции; 3) наличием кластеров.

Исследование структуры смертности и распространенности РС показало, что частота заболевания увеличивается при удалении от экватора. Южно-северный (в южном полушарии — северо-южный) градиент риска заболевания позволил эпидемиологам разделить весь мир на зоны с высокой (≥ 30 на 100 000), средней (5–29 на 100 000) и низкой (< 5 на 100 000) распространенностью РС (Kurtzke,

1975 а, b) (рис. 12.1). Зоны с высокой распространенностью РС расположены в Северной Америке и Европе выше 40 параллели (в Северном полушарии), а также в Австралии и Новой Зеландии (в Южном полушарии).

Исследования распространенности РС. Хотя при повторном обследовании одних и тех же регионов показатели распространенности имеют тенденцию к увеличению, взаимоотношения между риском РС и географической широтой сохраняется во многих зонах, особенно в Северной Америке, Австралии и Новой Зеландии. В некоторых европейских странах, благодаря совершенствованию методов диагностики, показатели распространенности были пересмотрены в сторону повышения. Например, в Испании, Италии, Сардинии, Кипре, которые ранее были отнесены к зонам низкого риска, в недавних исследованиях показатель распространенности оказался выше 40 на 100 000. При обследовании этих регионов отмечены также необъяснимые географические вариации. Например, на острове Мальта распространенность РС оказалась существенно ниже, чем на острове Сицилия, хотя их отделяет друг от друга менее 200 км. В Израиле — стране иммигрантов — распространенность РС выше, чем можно было бы ожидать, исходя из широты, на которой расположена эта страна. В некоторых зонах Британских островов

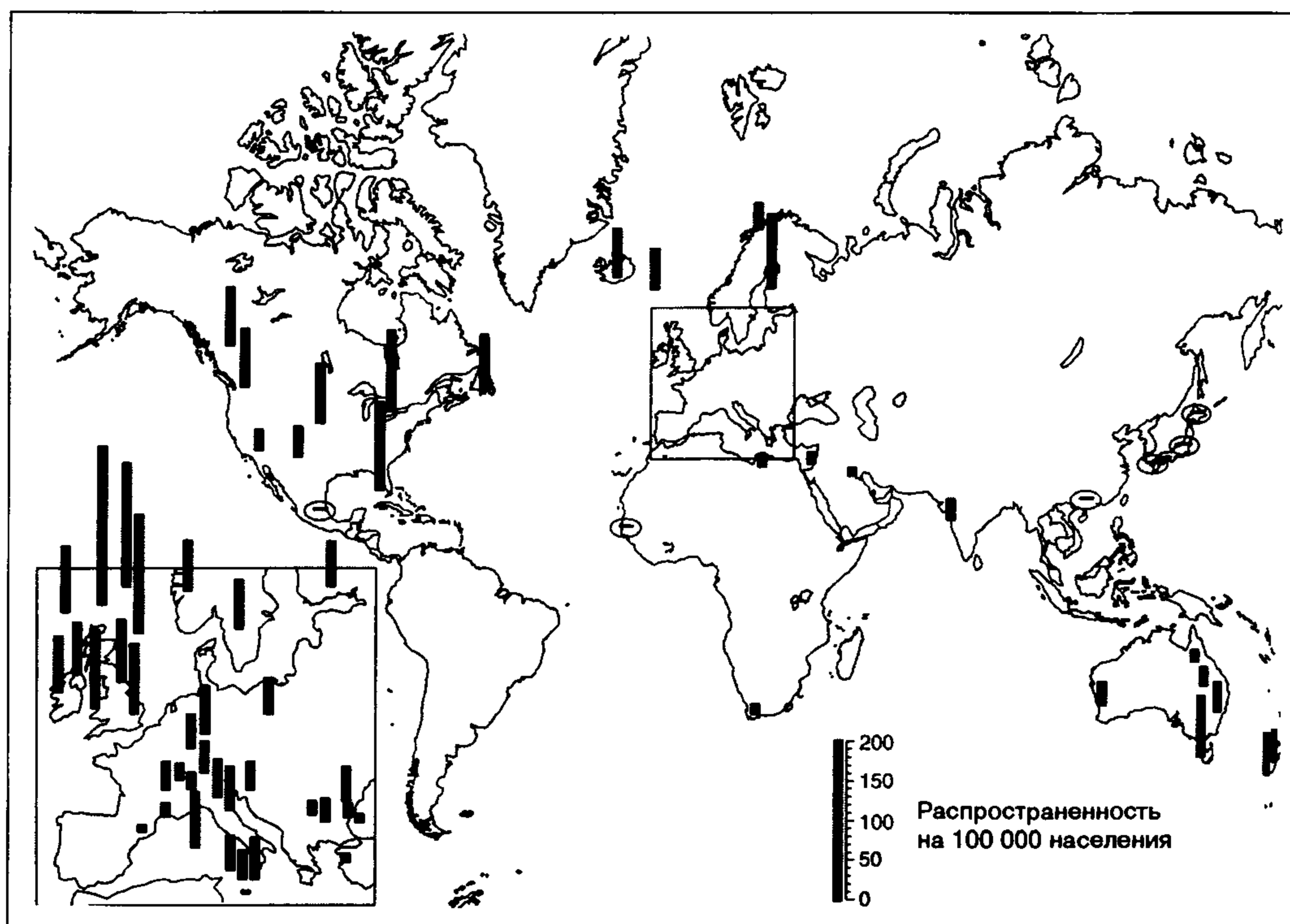


Рис. 12.1. Распространенность рассеянного склероза в различных регионах мира (по С. Martyn, 1991)

Примечание. Столбики обозначают показатели распространенности, полученные в популяционных исследованиях. При наличии нескольких исследований учитывались данные наиболее полного или более позднего исследования.

распространенность РС достигает почти эпидемических масштабов, при этом наивысшая распространенность заболевания в мире отмечена в Оркни и на Шетландских островах недалеко от побережья Шотландии — соответственно 309 и 184 на 100 000 населения (Poskanzer et al., 1980). Распространенность РС также довольно высока в Норвегии, Швеции, Финляндии и Германии. Наоборот, РС крайне редко встречается у коренного населения Африки (в отличие от англоязычных белых жителей Южно-Африканской Республики). Распространенность РС также очень низка среди японцев.

Исследования миграции. В нескольких миграционных исследованиях также была подтверждена зависимость заболеваемости РС от географических факторов. Отмечено изменение риска у лиц, переселяющихся из одного места в другое, что свидетельствует о зависимости риска заболевания от различных внешних факторов. В исследовании по типу «случай-контроль» среди ветеранов Второй мировой войны, проживающих в США, показано, что риск в подгруппах военнослужащих, призывавшихся из регионов с различной распространенностью заболевания, зависел от места рождения, но на него влияло также место проживания в момент призыва на военную службу (Kurtzke et al., 1985) (табл. 12.1). Этот феномен отмечался также и среди чернокожих ветеранов, у которых распространенность РС в среднем была в 2 раза ниже, чем у белых.

Исследование мигрантов в Израиле показали, что как место рождения, так и возраст к моменту иммиграции влияли на частоту заболевания в различных этнических группах. Так, распространенность РС была выше у иммигрантов-ашкенази, которые были родом из стран Северной Европы с высокой распространенностью заболевания, чем у сефардов, иммигрировавших из стран Азии и Африки с низкой распространенностью заболевания. У иммигрантов-ашкенази различия зависели от возраста, в котором происходила миграция: у тех, кто иммигрировал до пубертата, риск заболевания был существенно ниже, чем у тех, кто иммигрировал в более позднем периоде. Это свидетельствует о том, что на возникновение РС влияет некий внешний фактор, действующий в возрасте до 15 лет.

Подобная зависимость риска РС от возраста иммиграции отмечена также при исследовании многих поколений иммигрантов в Лондон из Африки и Азии и лиц, иммигрировавших в Южную Африку из Европы. Можно ли эту закономерность объяснить различием генетических факторов в группах мигрантов и популяциях коренных жителей — этот вопрос по-прежнему дебатруется, хотя большинство специалистов все же убеждены, что определенную роль играют внешние факторы.

Кластерная заболеваемость РС. На Фарерских островах, расположенных в северной части Атлантического океана между Исландией и Норвегией, до 1943 г. не было отмечено ни одного случая РС. Но после 1945 г. распространенность РС увеличилась до 10 случаев на 100 000 насе-

Таблица 12.1. Влияние миграции в период между рождением и поступлением на военную службу на риск рассеянного склероза у ветеранов США (по С. Martyn, 1991)

Место жительства (по широте)	Место жительства при поступлении на военную службу (по широте)			
	Север	Срединная зона	Юг	В целом
Север	1,41	1,26	0,70	1,38
Срединная зона	1,30	1,04	0,72	1,04
Юг	0,73	0,62	0,56	0,57
В целом	1,39	1,04	0,58	1,04

Примечание. Показатели представляют собой соотношения «случай — контроль».

ления, а в последующие несколько лет снизилась. Эти изменения распространенности были связаны с оккупацией островов британскими войсками. Kurtzke предположил, что британцы носили в себе «первичный аффект РС» — асимптомное состояние, способное вызвать заболевание у предрасположенных лиц. Через определенный латентный период продолжительностью не менее 2 лет у лиц в возрасте 11–45 лет, оказавшихся предрасположенными к заболеванию, возник РС. С 1943 по 1982 годы было зарегистрировано 46 случаев РС. Позднее Kurtzke сообщил о второй эпидемии в Исландии примерно в тот же период, которая также совпала по времени с присутствием иностранных войск. Однако аналогичные «эпидемические» вспышки не наблюдались в других географических зонах с низкой заболеваемостью РС, которые подвергались оккупации британскими или американскими войсками.

Сообщалось также о ряде иных эпизодов необъяснимого учащения случаев РС в других регионах мира, но в большинстве своем они объяснялись случайным совпадением. Так, в Кей-Весте (Флорида) были выявлены 37 больных с достоверным или вероятным диагнозом РС, у 34 из которых болезнь развилась, когда они жили на острове, причем 9 из них работали медицинскими сестрами.

Генетика

Роль расовых и этнических факторов в формировании предрасположенности к РС трудно отделить от влияния внешних факторов. Так, потомки переселенцев из Скандинавии и Западной Европы, характеризующихся высоким риском РС, заселили Канаду, северные и западные регионы США, где также отмечается относительно высокая распространенность РС (рис. 12.2). Хотя Япония расположена на том же расстоянии от экватора, распространенность РС в этой стране низкая. Более того, в ряде исследований было показано, что у различных этнических групп, живущих в одной и той же зоне, риск развития заболевания не одинаков. Так, заболевание редко встречается у чернокожих африканцев и неизвестно в некоторых этнически чистых популяциях аборигенов, в том числе эскимосов, инуитов, индейцев, аборигенов Австралии, племени маори в Новой Зеландии или племени саамов.

Генетические маркеры предрасположенности к РС выявляются при исследовании близнецов и семейных случаев заболевания. В западных странах у ближайших родственников больного (лиц первой степени родства) риск заболеть в 20–50 раз выше, чем в среднем по популяции. Степень конкордантности у однояйцевых близнецов, по данным нескольких исследований, составляет примерно 30%, тогда как у разнояйцевых близнецов и других сибсов — менее 5%. Более того, показано, что степень конкордантности у однояйцевых близнецов может быть выше при учете случаев, в которых магнитно-резонансная терапия (МРТ) выявляет асимптомные поражения в головном мозге. В этих исследованиях не было отмечено зависимости клинических особенностей или тяжести заболевания от его семейного характера. Специфические гены, связанные с РС, не идентифицированы, а тип передачи заболевания соответствует полигенному наследованию (см. ниже).

Скрининг генома. Для идентификации возможных генов РС проводятся многоцентровые исследования, осуществляющие скрининг всего генома. В этих исследованиях проверено уже более 90% генома человека, но генетические маркеры заболевания обнаружить не удалось. В то же время выявлена генетическая связь с регионом HLA на коротком плече 6-й хромосомы (6p21), что совпадает с данными о повышенной предрасположен-

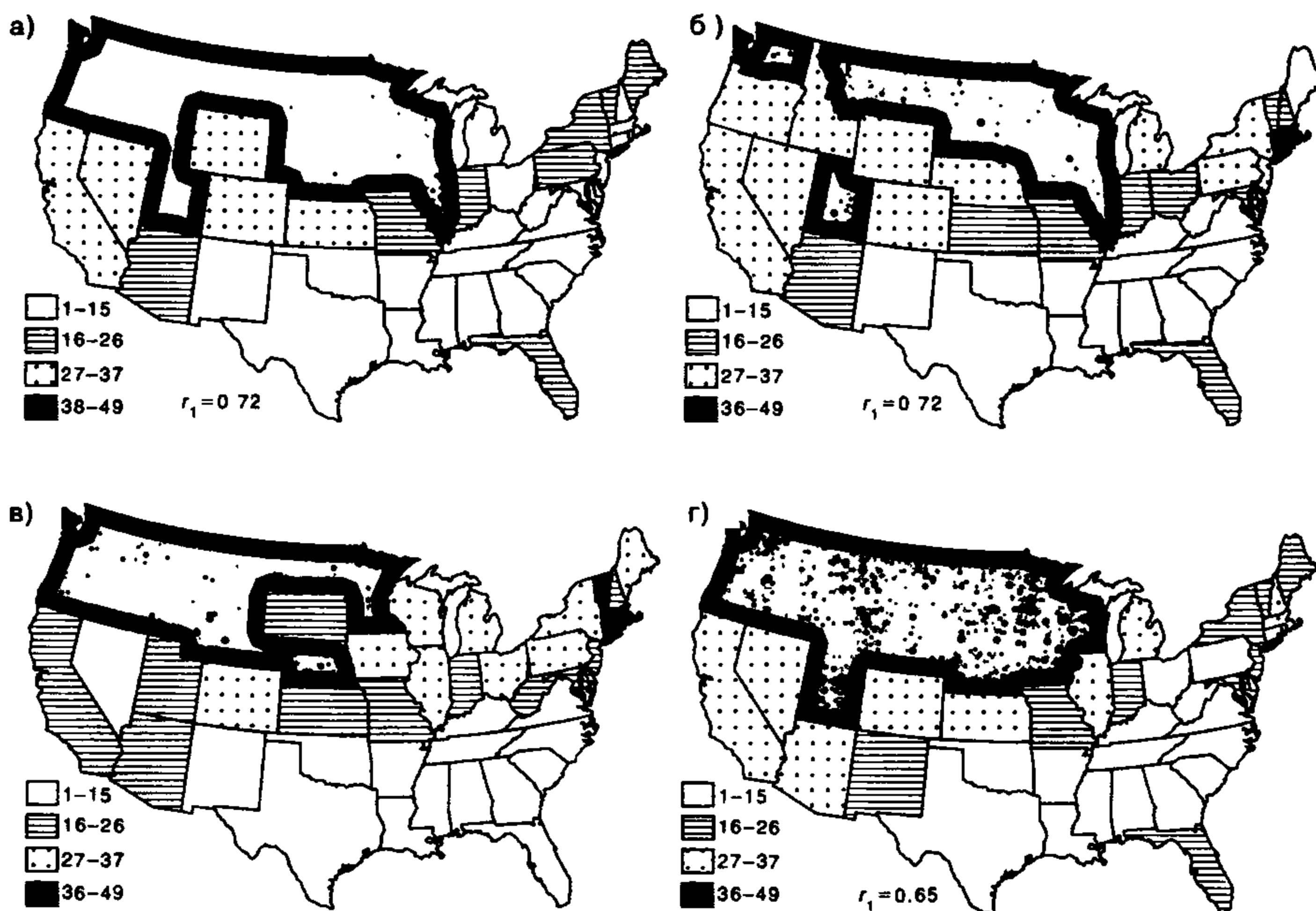


Рис. 12.2. Относительная распространенность РС в различных регионах США (по A. Compston, G. Ebers, 1990).

Относительная распространенность РС в различных регионах США (с применением контрольных соотношений Куртцке) среди американцев — ветеранов II Мировой войны — (в) в сравнении с распределением переселенцев из Скандинавии в 1930 г. — (а), других европейских стран (1930) — (б) и потомков переселенцев из Скандинавии (1980) — (г).

ности к РС лиц, несущих определенные аллели HLA. Хотя американские и британские исследователи показали умеренно выраженную связь с регионом HLA (The Multiple Sclerosis Study Group, 1996; Sawcer et al., 1996), канадские ученые не обнаружили такой связи, но, как и финские ученые, выявили сильную связь с геном, локализованным на коротком плече 5-й хромосомы (Ebers et al., 1996). Известно, что некоторые аллели HLA сопряжены с более высоким риском РС, особенно гаплотип HLA-DR2 (подтип Drgw15). Риск заболеть РС у белых европейцев и североамериканцев, несущих аллель DR2, в четыре раза выше, чем в среднем по популяции. Но предсказательная ценность этого признака ограничена, поскольку 30–50% больных с РС DR2-негативны, а с другой стороны, DR2 выявляется у 20% лиц в общей популяции.

Другие факторы риска

Риск развития РС в молодом возрасте у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин. Но после 40 лет соотношение полов среди больных с РС выравнивается. Период наиболее высокого риска развития заболевания приходится на 2–6-е десятилетия жизни, хотя сообщалось о случаях РС среди детей младшего возраста и пожилых лиц. По данным

нескольких исследований, РС в детском возрасте ни по клиническим проявлениям, ни по течению существенно не отличается от заболевания у взрослых. После 60 лет РС развивается редко, и в некоторых клинических сериях эти случаи составляют менее 1% от общего числа случаев болезни.

Более высокий социально-экономический статус сопряжен с более высоким риском заболевания, а перенесенная вирусная инфекция связана с обострениями заболевания. Высказано предположение, что физическая травма может быть причиной РС, но это мнение дискутабельно, поскольку подобная связь убедительно не подтверждена ни ретроспективными, ни проспективными исследованиями. Исследования течения заболевания при беременности показывают, что в этот период активность заболевания снижается, но в первые 6 месяцев после родоразрешения риск обострений заболевания увеличивается.

Патоморфология и патогенез

Причина РС остается неизвестной. Нет убедительных данных, что вирус или какой-либо иной инфекционный агент является единственной причиной этого заболевания. Тем не менее, вирусы считались наиболее вероятным этиологическим фактором заболевания,

Таблица 12.2. Возможные механизмы индуцированной вирусами демиелинизации (по R.A. Shubin, L. P. Weiner, 1989)

Прямое вирусное воздействие
Проникновение вирусов в олигодендроциты или шванновские клетки вызывает демиелинизацию за счет лизиса клеток или изменения клеточного метаболизма
Деструкция миелиновой мембраны вирусом или его продуктами
Вирус-индуцированная иммунная реакция
Продукция антител и/или клеточно-опосредованная реакция в ответ на вирусные антигены на клеточной мембране
Сенсибилизация организма «хозяина» к антигенам миелина
Распад миелина под влиянием инфекции с попаданием его фрагментов в общий кровоток
Инкорпорация антигенов миелина в вирусную оболочку
Модификация антигенов миелиновых мембран
Перекрестно-реагирующие антигены вируса и белков миелина
Демиелинизация как побочный процесс
Дисфункция регуляторных механизмов иммунной системы под влиянием вирусов

что подтверждалось эпидемиологическими данными и некоторыми их хорошо известными свойствами. Определенные вирусы могут влиять на состояние иммунной системы, персистировать в латентной форме в ЦНС и вызывать демиелинизацию в ЦНС (табл. 12.2). Более того, по некоторым данным, у больных с РС выявляется измененная иммунная реактивность на некоторые часто встречающиеся вирусы, в том числе усиленная реакция на вирусы кори. Моделью персистирования вирусов в ЦНС может служить подострый склерозирующий панэнцефалит — редкое осложнение коревой инфекции, проявляющееся через многие годы после внешне благополучного разрешения заболевания. Некоторые вирусы и некоторые бактерии могут быть связаны с развитием *острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ)*. Обычно это монофазное демиелинизирующее заболевание, патоморфологически сходное с РС, но не идентичное ему. Предполагалось, что вирус собачьей чумы, который близок к вирусу кори, и был тем «первичным аффектом РС» Kurtzke, которым коренные жители Фарерских островов заразились от собак, доставленных

на острова британскими войсками. Вирус мышиноного энцефаломиелита Тейлера, относящийся к пикорнавирусам, — экспериментальная модель демиелинизации ЦНС у грызунов, их естественных хозяев.

Заболевание, аналогичное спинальной форме РС, вызывается ретровирусом, человеческим Т-клеточным лимфотропным вирусом I типа. Заболевание известно в различных географических областях как тропический спастический парапарез или ВИЧ-ассоциированная миелопатия. И тропический спастический парапарез, и ВИЧ-ассоциированная миелопатия представляют собой медленно прогрессирующие миелопатии, характеризующиеся васкулопатией и демиелинизацией. Доказательства, что РС вызывается ретровирусом, остаются неубедительными, несмотря на тот факт, что последовательности ДНК человеческого Т-клеточного лимфотропного вируса I типа были выявлены у некоторых больных РС. Описана также массивная демиелинизация, связанная с подострой инфекцией вирусом простого герпеса 6-го типа. По некоторым данным, развитие РС может быть связано и с некоторыми бактериями, в частности — хламидиями, но они также нуждаются в подтверждении.

Миелино-олигодендоцитарный комплекс. Миелин — сложная метаболически активная слоистая оболочка, окружающая аксоны крупного диаметра. Она формируется двуслойными мембранными выростами олигодендроцитов (в ЦНС) и шванновских клеток (в *периферической нервной системе* — ПНС) (рисунок 12.3). Внутренний слой оболочки заполнен цитоплазмой соответствующих миелин-формирующих клеток. Хотя миелиновая оболочка чувствительна к прямому повреждению, она может также страдать и при поражении клеток, которые ее формируют. Миелиновая оболочка в ЦНС и ПНС имеет различную чувствительность к воспалительному повреждению. При этом миелин ПНС реже повреждается при демиелинизации ЦНС и наоборот. Различия между миелином ЦНС и ПНС прослеживаются и в составе структурных белков, антигенной структуре, функциональных взаимоотношениях с соответствующими клетками. В миелине ЦНС основной структурный белок — протелипидный протеин (50%), который контактирует в внеклеточном пространстве (рисунок 12.4). Следующий по распространенности — основной белок миелина (30%), который локализован на внутренней поверхности двухслойной мембраны. Другие белки, хотя и присутствуют в небольшом количестве, также могут играть роль антигена в иммунопатогенезе РС. К ним относятся миелин-ассоциированный гликопротеин (1%) и миелин-олигодендоцитарный гликопротеин (менее 1%).

Поскольку миелин-олигодендоцитарный комплекс ЦНС покрывает больше аксонов, чем миелин-леммоцитарный комплекс ПНС, он более чувствителен к повреждению. Так, в ЦНС одним олигодендроцитом может быть миелинизировано до 35 аксонов, тогда как в ПНС на один аксон приходится одна шванновская клетка.

Миелин — вещество с высоким сопротивлением и низкой проводимостью, что, наряду с неравномерным распределением натриевых каналов, обеспечивает

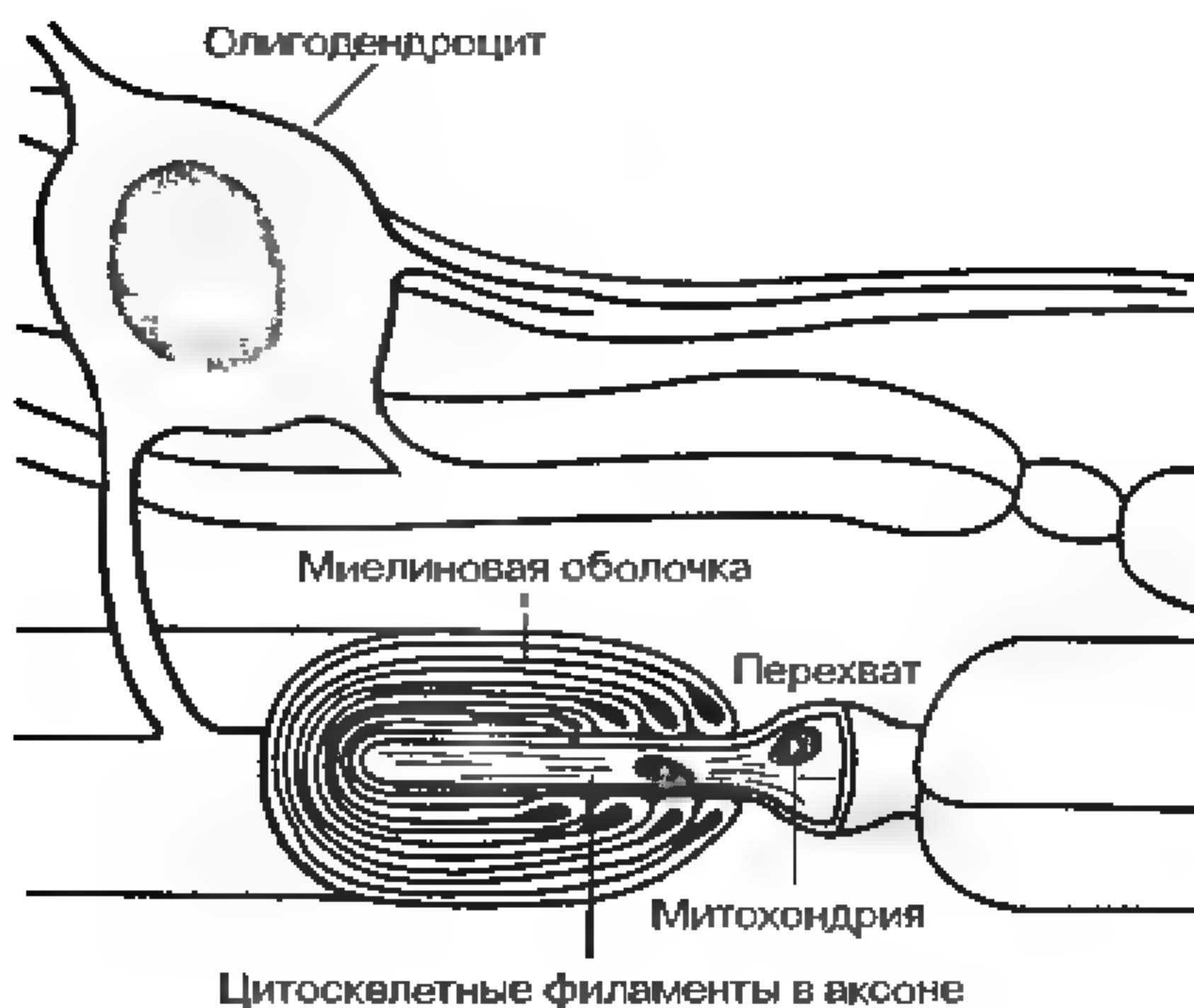


Рис. 12.3. Миелин-олигодендоцитарный комплекс

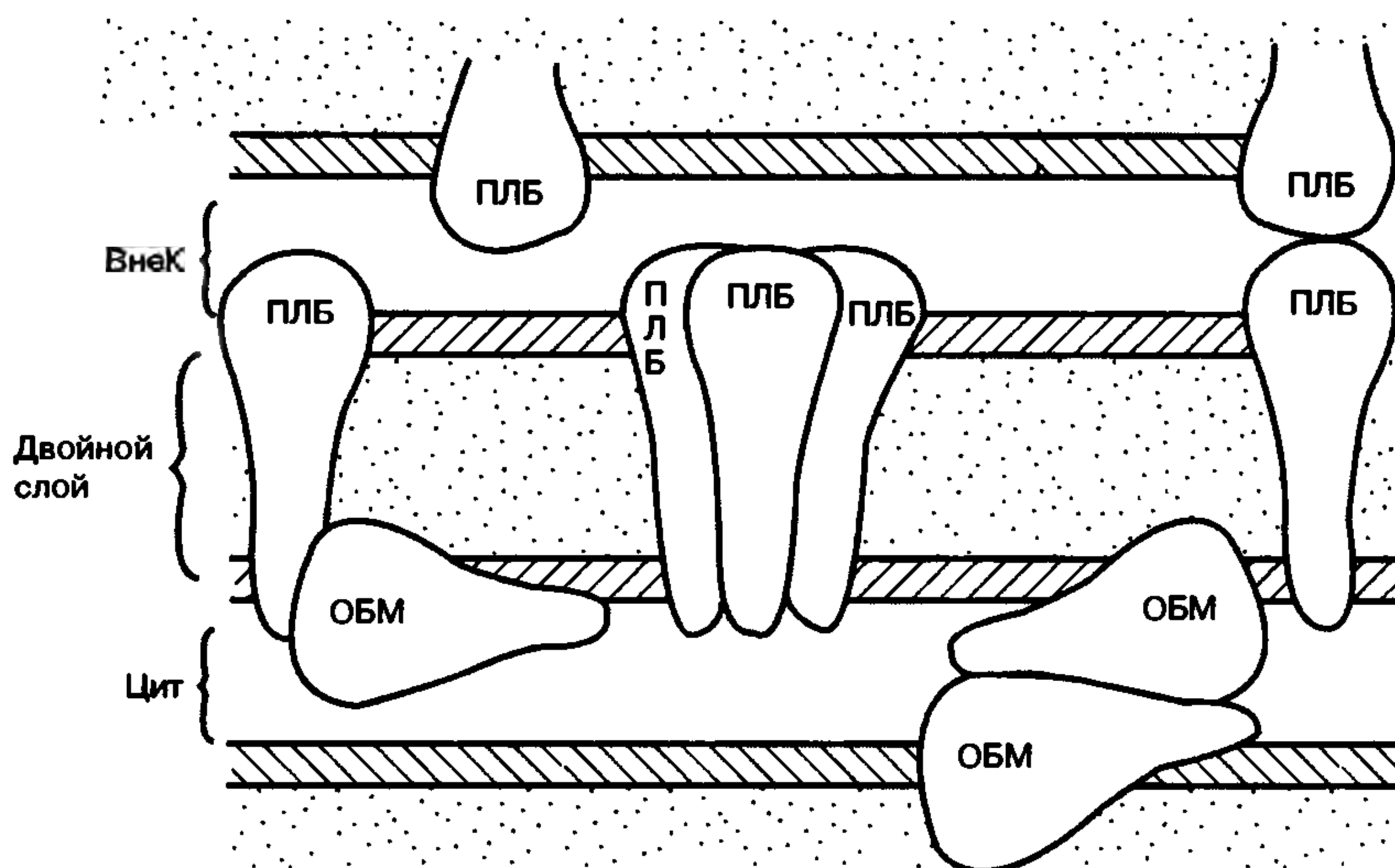


Рис. 12.4. Молекулярная организация двухслойной миелиновой оболочки в ЦНС (по J. Kamholtz, 1989)

генерацию потенциалов действия в определенных специализированных участках аксона — перехватах Ранвье (Waxman, 1982). Эти перехваты образуются на границе двух участков, покрытых миелином. Деполяризация мембраны аксона происходит лишь в области перехвата Ранвье, в результате нервный импульс перемещается по нервному волокну дискретными прыжками — от перехвата к перехвату — этот быстрый и энергетически эффективный способ проведения называют сальтаторным проведением (рис. 12.5).

Поскольку миелин-олигодендроцитарный комплекс чувствителен к целому ряду повреждающих факторов — метаболическим, инфекционным, ишемически-гипоксическим, воспалительным, — демиелинизация возможна при самых различных заболеваниях. Общей чертой демиелинизирующих заболеваний является деструкция миелиновой оболочки при относительной сохранности аксонов и других поддерживающих элементов. Ряд других воздействий, в том числе отравление окисью углерода или другими токсическими веществами, дисфункция печени, дефицит витамина B_{12} , вирусные инфекции или поствирусные реакции, должны быть исключены в процессе диагностики РС. Первичная воспалительная демиелинизация при РС или ОРЭМ характеризуется периваскулярной инфильтрацией воспалительными клетками и мультифокальное распределение поражений в подкорковом белом веществе, причем очаги могут быть симметричными или сливающимися.

Патоморфология. Важная информация о РС была получена при сравнительном гистологическом исследовании очагов демиелинизации (бляшек) различной давности у одного и того же больного, а также при сравнении больных с неодинаковыми клиническими характеристиками и течением. Некоторые из больных умерли в результате молниеносного течения недавно возникшего РС, другие — от сопутствующих заболеваний или осложнений на поздней стадии болезни.

Макроскопические изменения в головном и спинном мозге при РС обычно не резко выражены. Отмечается лишь легкая атрофия коры больших полушария с расширением желудочков, а также атрофия ствола и спинного мозга. На вентральной поверхности моста, продолговатого мозга, мозолистом теле, зрительных нервах и спинном

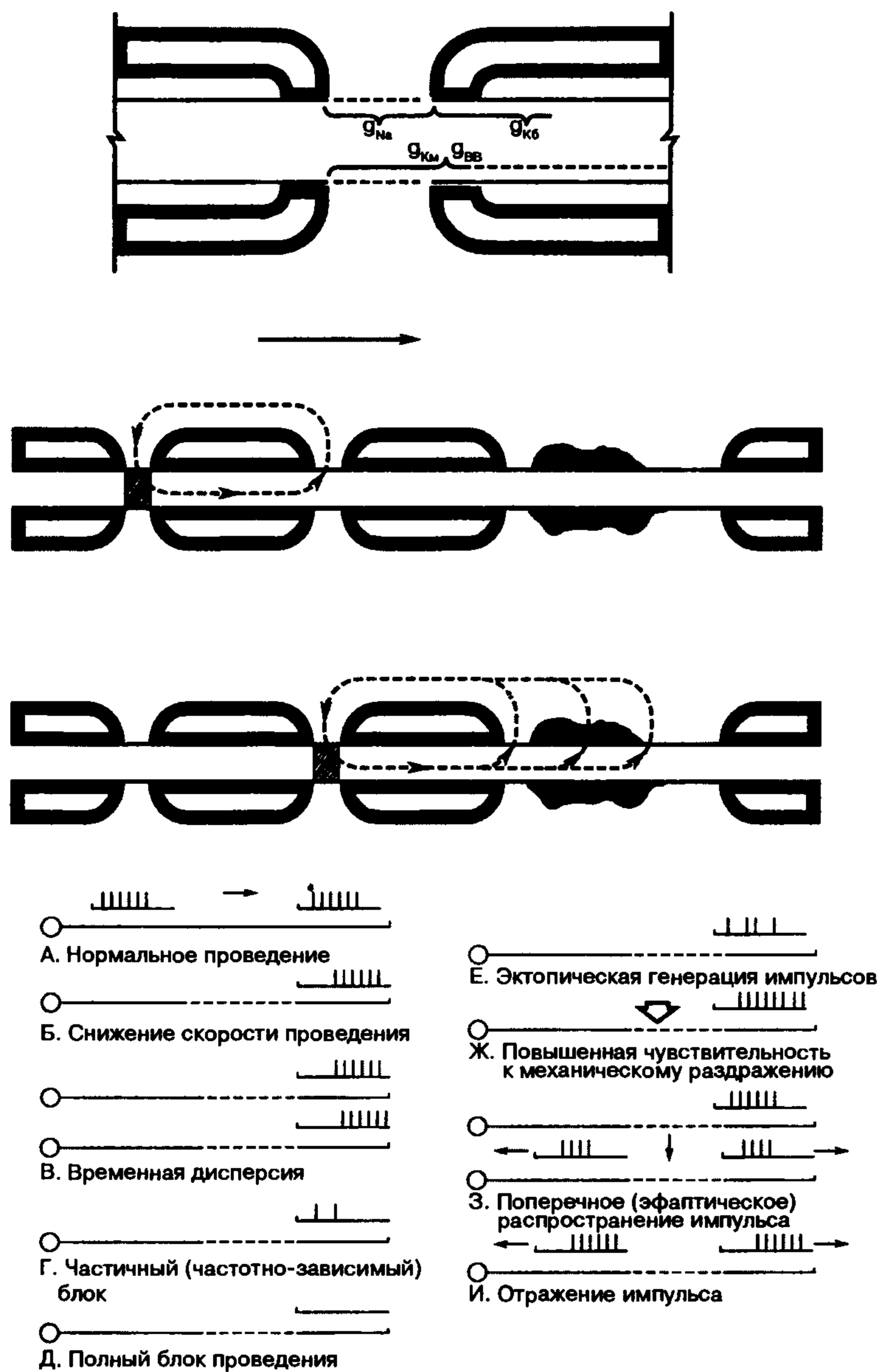


Рис. 12.5. Проведение импульсов по нормально миелинизированному и демиелинизированному нервным волокнам (по S. G. Waxman, 1990).
Сверху — рабочая модель организации ионных каналов в миелинизированном волокне: g_{Na} — натриевые каналы; g_{Kb} — быстрые калиевые каналы; g_{Km} — медленные калиевые каналы; g_{BB} — внутренний выпрямитель. *В середине* — проведение по нормально миелинизированному (*сверху*) и демиелинизированному (*снизу*) нервным волокнам. *Снизу* — нарушения проводимости по демиелинизированным волокнам: Б–Д соответствуют негативным неврологическим симптомам (симптомам выпадения), Е–И — соответствуют позитивным неврологическим симптомам (симптомам раздражения)

мозге могут выявляться плотные розовато-серые углубления, указывающие на наличие под ними бляшек. Бляшки обнаруживаются в белом веществе, иногда в сером веществе мозга. Бляшки чаще всего располагаются в определенных зонах белого вещества — например, вблизи небольших вен или посткапиллярных венул. Нередко они выявляются вблизи боковых желудочков — в тех зонах, где субэпендимальные вены следуют вдоль внутренних стенок, а также в стволе мозга и спинном мозге — там, где пиллярные вены прилегают к белому веществу. Отдельные бляшки в перивентрикулярной зоне по мере увеличения часто имеют тенденцию к слиянию, особенно в области задних рогов боковых желудочков. Дискретные бляшки овоидной формы в белом веществе полушарий, ориентированные перпендикулярно желудочкам, называются пальцами Давсона. Гистологически они представляют собой ограниченные зоны воспаления с демиелинизацией или без нее, которые окружают паренхиматозные вены и соответствуют их радиальному ходу вглубь белого вещества.

Клинические и патоморфологические данные свидетельствуют о частом поражении при демиелинизирующем заболевании зрительных нервов и шейного отдела спинного мозга. Предполагают, что частое формирование бляшек в этих структурах объясняется механическим растяжением, которые они испытывают при движениях глаз или сгибании шеи, однако справедливость этой гипотезы не доказана. Нередко вовлекаются и некоторые другие области мозга — дно четвертого желудочка, периакведуктальная зона, мозолистое тело, ствол мозга, мозжечковые тракты. Место соединения серого и белого вещества больших полушарий (зона кортикомедуллярного перехода) также может вовлекаться, однако субкортикальные U-образные обычно остаются сохранными.

Мультифокальная демиелинизация при РС является правилом. В аутопсийной серии из 70 больных с РС (Ikuta, Zimmerman, 1976) только у 7% больных поражение головного мозга (исключая патологию зрительных нервов) не сопровождалось вовлечением спинного мозга, и только 13% больных имели поражение спинного мозга без вовлечения головного мозга (табл. 12.3).

Гистопатологические изменения. Вопрос о наиболее ранних изменениях, предшествующих демиелинизации, остается дискуссионным. В мозге у больных с РС как в демиелинизирован-

Таблица 12.3. Размеры и региональное распределения бляшек у 70 больных с РС по данным аутопсии (по F. Ikuta, H. M. Zimmerman, 1976)

	<i>Зритель- ный нерв</i>	<i>Большие полушария</i>	<i>Мозжечок</i>	<i>Средний мозг</i>	<i>Мост</i>	<i>Продолго- ватый мозг</i>	<i>Спинной мозг</i>
Обширные бляшки	32 случая (46%)	36 (51%)	13 (19%)	17 (27%)	27 (39%)	17 (25%)	37 (53%)
Крупные бляшки	23 случая (33%)	18 (26%)	30 (43%)	24 (38%)	24 (34%)	26 (39%)	18 (26%)
Мелкие бляшки	13 случаев (19%)	14 (20%)	18 (26%)	12 (19%)	14 (20%)	16 (24%)	14 (20%)
Бляшки отсутствуют	1 случай (1%)	2 (3%)	9 (13%)	10 (16%)	5 (7%)	8 (12%)	1 (1%)

В нескольких случаях микроскопические препараты зрительного нерва, среднего мозга и продолговатого мозга отсутствовали и не учитывались при подсчете

ном, так и в нормально миелинизированном белом веществе выявляются периваскулярные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. Эти клетки могут накапливаться в периваскулярных пространствах Вирхова — Робина между кровеносными сосудами и паренхимой мозга, которые соединены с системой циркуляции цереброспинальной жидкости. Эти данные могут считать доказательством решающей патогенетической роли иммунной системы при РС (Prineas, 1990). Согласно косвенным признакам, воспалительная реакция возникает не только как следствие изменений в миелине. Об этом свидетельствует наличие у больных с РС аналогичных периваскулярных скоплений лимфоцитов в сетчатке, лишенной миелинизированных волокон. При РС наблюдаются инфильтраты вокруг сосудов и фокальные нарушения гематоретинального барьера.

Предложены различные интерпретации механизма распада миелина в очагах РС. Некоторые полагают, что моноциты только поглощают фрагменты миелиновой оболочки, уже разрушенной под действием других факторов. Другие считают, что моноциты непосредственно участвуют в разрушении миелина. Мембраны макрофагов содержат покрытые клатрином углубления, которые прилегают к миелиновой оболочке. Предполагают, что именно в этом участке происходит Fc-зависимое взаимодействие между антителом и рецептором, которое приводит к опсонизации миелина моноцитами. Показано также, что макрофаги непосредственно проникают в миелиновую оболочку, вызывая образование везикул внутри миелина.

Продукты деградации миелина в цитоплазме макрофагов — маркеры острой демиелинизации. Состав и ультраструктура этих расположенных внутри макрофагов фрагментов соответствуют нормальному миелину. По мере распада ультраструктура разрушается, образуются капли нейтрального жира, и макрофаги приобретают пенистый вид. Подобные макрофаги исчезают из очагов гораздо более медленно и выявляются там спустя 6–12 месяцев после острой демиелинизации.

«Свежие» очаги демиелинизации характеризуются наличием большого числа клеток, преимущественно В-клеток, плазматических клеток, CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов и ранних реактивных макрофагов, которые обнаруживаются внутри бляшки и по ее краям. Морфологически могут выявляться острые аксональные изменения в форме шаров. Полноценная или abortивная ремиелинизация часто наблюдается по периферии очагов. Иногда в этих или прилежащих к ним областях выявляются признаки повторной демиелинизации. Иногда вся бляшка бывает ремиелинизирована. Подобные бляшки называют «затененными», поскольку как при макроскопическом исследовании, так и при нейровизуализации они сливаются с окружающим нормальным белым веществом.

Происхождение популяций клеток, обеспечивающих ремиелинизацию, остается неизвестными. Источником ремиелинизирующих олигодендроцитов могут быть зрелые клетки, избежавшие гибели в очаге поражения, клетки, мигрировавшие из прилежащей зоны, или юные олигодендроциты, образовавшиеся из клеток-предшественников. Предполагают, что степень деструкции зрелых олигодендроцитов определяет потенциал ремиелинизации в данном очаге, который бывает весьма переменным. Сообщалось о способности шванновских клеток мигрировать в спинной мозг и обеспечивать ремиелинизацию аксонов.

По сравнению с нормальными аксонами ремиелинизированные аксоны имеют более тонкую миелиновую оболочку с укороченными миелиновыми сегментами и расширенными перехватами Ранвье. Экспериментальные данные показывают, что демиелинизированные аксоны могут восстанавливать электрофизиологические функции, но связано ли это с регрессом симптомов при РС, остается неизвестным. После ремиелинизации экспериментально демиелинизированных аксонов с помощью трансплантированных глиальных клеток отмечено практически полное восстановление нормальной проводимости (Norton et al., 1996), что указывает на то, что при РС может быть эффективной клеточная трансплантация.

Старые очаги с неактивными центральными зонами обычно содержат небольшое число макрофагов и других воспалительных клеток, хотя по краям может идти активная демиелини-

зация и отмечаться воспалительная инфильтрация. Хронически демиелинизированные аксоны встроены в матрикс фиброзных астроглиальных отростков — отсюда термин «склероз». Стенки кровеносных сосудов могут быть утолщены за счет гиалинизации. Потенциал ремиелинизации, по-видимому, ниже в старых очагах, чем в свежих очагах, поскольку содержат меньше сохранивших жизнеспособность олигодендроцитов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — очень чувствительный метод, позволяющий получить изображение бляшек (рис. 12.6–12.10). Хотя обычный МР сигнал не позволяет надежно отличить отек от демиелинизации, глиоза или утраты аксонов, эти поражения часто называют очагами демиелинизации. Сагиттальные, коронарные и аксиальные МРТ изображения головного и спинного мозга позволяют исследовать топографию пораженных зон у данного больного. На сагиттальных изображениях головного мозга лучше всего видны очаги в мозолистом теле и их распространение вверх через зрительную лучистость к коре. Коронарные изображения позволяют изучить расположение очагов по отношению к стенкам желудочков. Аксиальные изображения наиболее пригодны для определения ло-

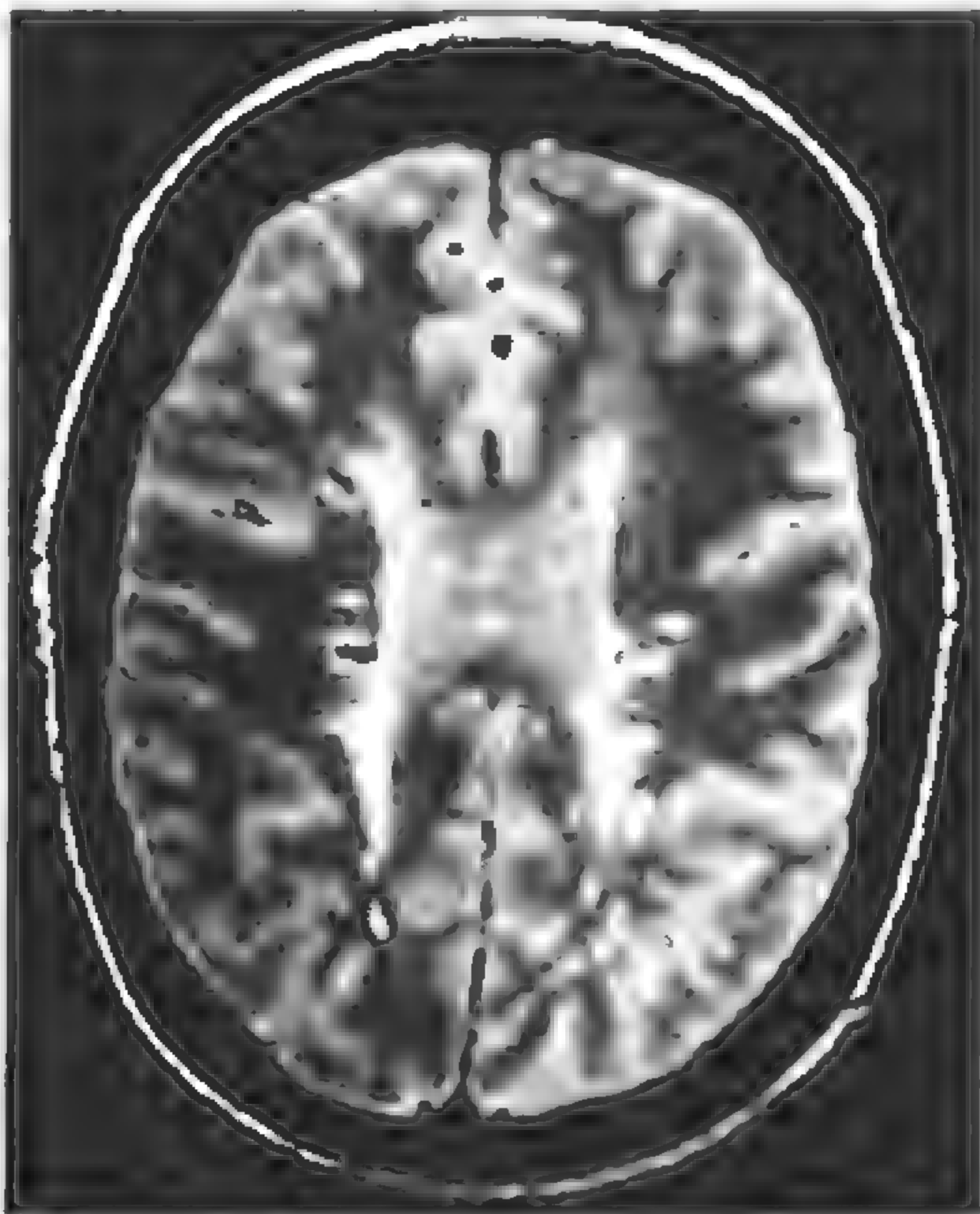


Рис. 12.6. МРТ головного мозга больного РС в режиме протонной плотности с типичным перивентрикулярным распределением гиперинтенсивных очагов

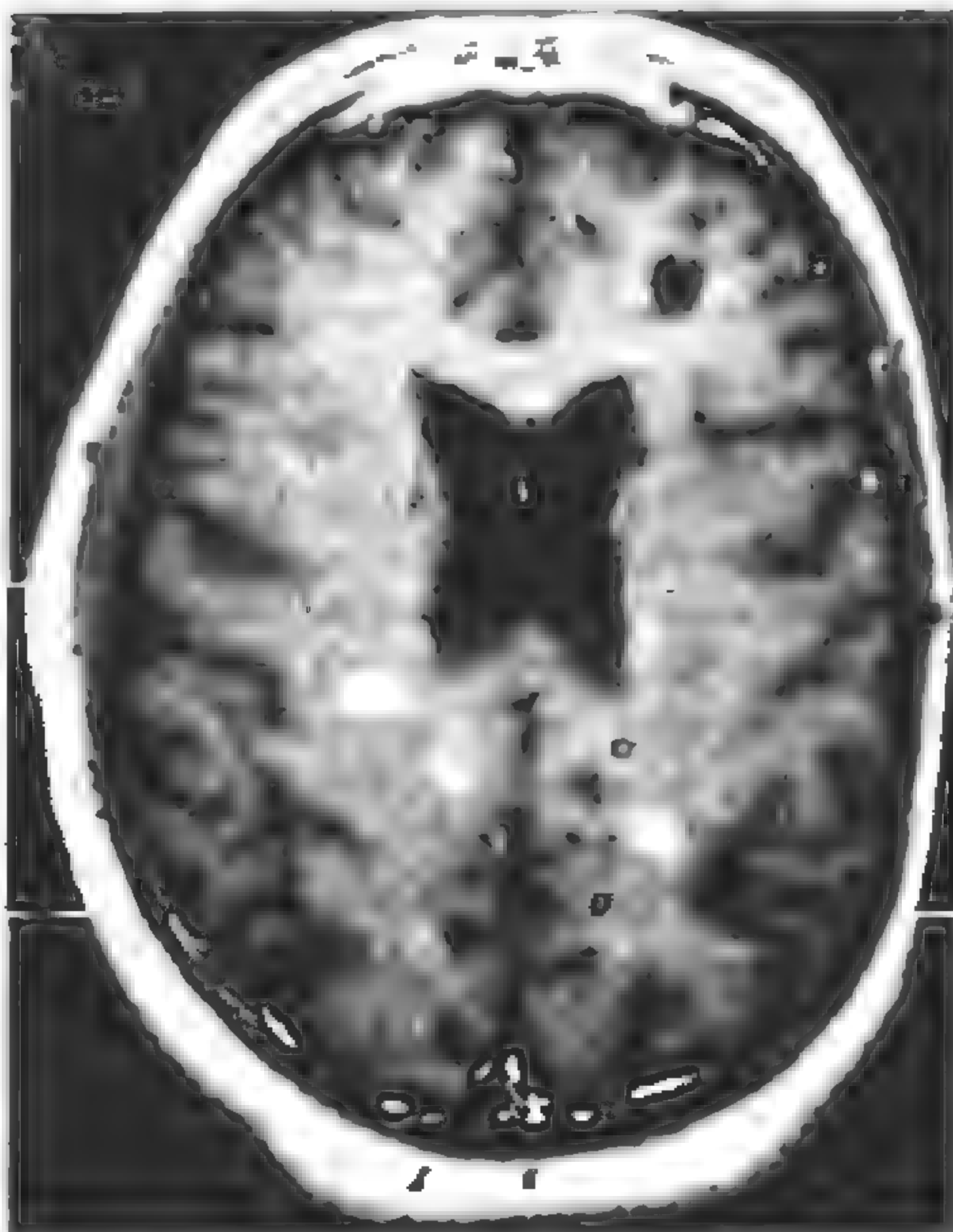


Рис.12.7. T1-взвешенное изображение с контрастированием гадолинием.

Обращает внимание накопление контраста в подкорковых очагах обоих полушарий.

В передней части левого полушария, в проекции лобной доли выявляется гипоинтенсивный очаг с легким накоплением контраста по внешнему контуру

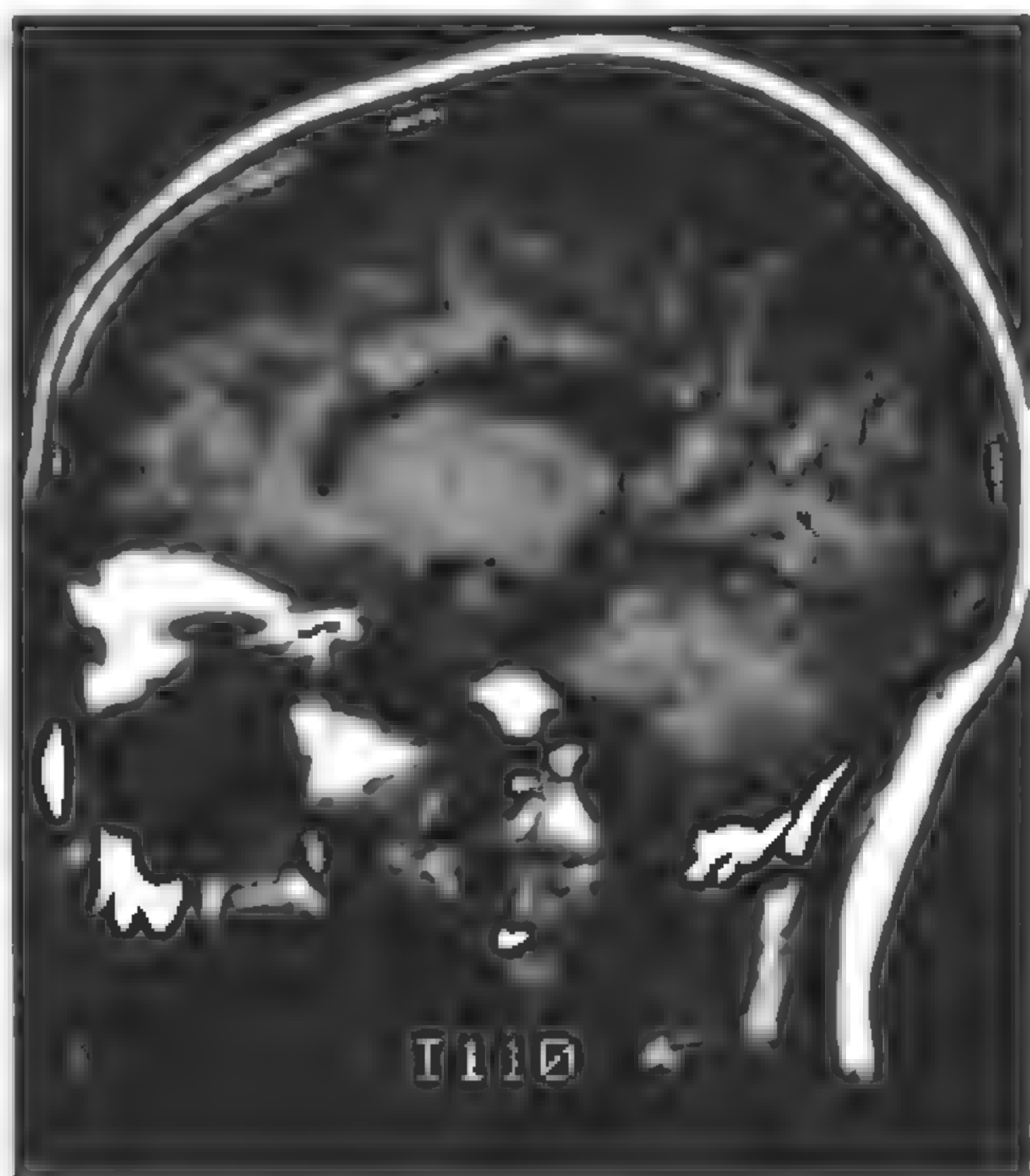


Рис. 12.8. Сагиттальное T1-взвешенное изображение с гипоинтенсивными очагами в проекции мозолистого тела

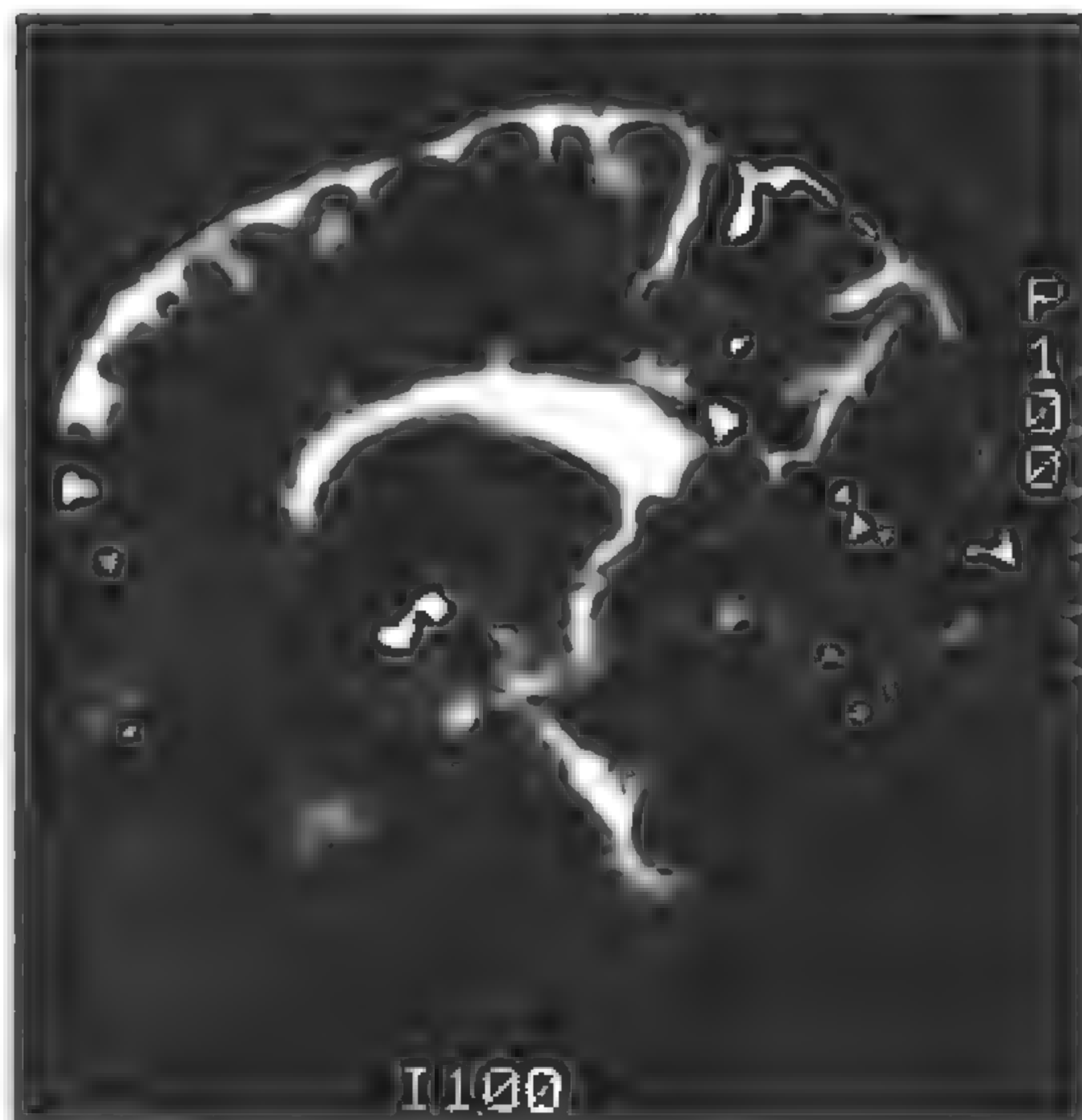


Рис. 12.9. Тот же срез, что и на рис. 12.8, но в T2-режиме — с повышением интенсивности сигнала от тех же очагов

кализации и количественной оценки очагов. Очаги РС на T2-взвешенных изображениях визуализируются как гиперинтенсивные (белые) зоны, хорошо контрастирующие на более темном фоне нормального белого вещества, но плохо дифференцирующиеся с цереброспинальной жидкостью (ЦСЖ) желудочков. На изображениях в режиме протонной плотности, очаги имеют более высокую интенсивность, чем ЦСЖ и внешне интактное белое вещество, обладающие более темной окраской. На изображениях в режиме FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery — обратное восстановление с ослаблением сигнала от жидкости) усилена контрастность между очагом и окружающим белым веществом.

MPT, MRC и эволюция патологических изменений. Проведение магнито-резонансной томографии в динамике позволяет получить ин-



Рис. 12.10. Сагиттальное T2-взвешенное изображение спинного мозга с множественными гиперинтенсивными очагами

формацию о развитии патологических изменений мозга во времени. Целостность гематоэнцефалического барьера можно оценить с помощью контрастирующего вещества — гадолиния-диэтиентриаминпентаацетата (Гд-ДПТА) — парамагнетика, увеличивающего время релаксации T1 окружающих мобильных протонов воды, благодаря чему очаги на T1-взвешенных изображениях выглядят более яркими. Проницаемость гематоэнцефалического барьера связана с наличием везикул внутри эндотелиальных клеток, которые содержат Гд. В исследованиях на лабораторных животных и у человека было показано, что степень контрастирования Гд-ДПТА отражает выраженность периваскулярного воспаления. На серии МРТ с введением Гд-ДПТА показано контрастирование на ранней стадии развития очага, которое сохраняется от 2 недель до 3 месяцев. По мере того, как очаги перестают контрастироваться, они полностью исчезают либо выявляются как гиперинтенсивные зоны на T2-взвешенных изображениях.

Локализация очагов на МРТ часто не соответствует клинической симптоматике, хотя активность очагов имеет некоторую связь с течением РС. Например, новые очаги чаще дают усиление сигнала при вторично прогрессирующем, чем при первично прогрессирующем РС. Эти изменения заметны как на T2-взвешенных изображениях, так и на T1-взвешенных изображениях с контрастированием и указывают на наличие вазогенного отека и увеличение содержания внеклеточной воды. Выявление активных очагов можно улучшить введением более высокой дозы Гд-ДПТА.

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), количественно оценивающая метаболизм мозга *in vivo*, позволяет определить целостность аксонов с помощью протонного резонанса N-ацетиласпартата (NAA), содержащегося в нейронах. В более крупных очагах (по данным обычной МРТ) и при более тяжелом течении заболевания уровень NAA в очагах оказывается ниже.

Клинико-патоморфологические варианты РС. Выделяют несколько вариантов РС, различающихся клиническими и патоморфологическими изменениями. Диффузный миелинокластический склероз Шильдера характеризуется наличием обширных двусторонних симметричных зон демиелинизации в семиовальном центре (области белого вещества, расположенной над боковыми желудочками), сопровождающихся более мелкими изолированными очагами или без них. Подобные случаи чаще отмечаются у детей. Клинически заболевание проявляется деменцией и другими психическими расстройствами, наличием обострений и ремиссий, повышением внутричерепного давления, имитирующим клинику опухоли мозга (псевдотуморозное течение). Гистологически выявляются четко отграниченные зоны демиелинизации с фибриллярным глиозом, гигантскими многоядерными или отечными астроцитами, периваскулярной инфильтрацией и повреждением аксонов.

Болезнь Марбурга — острая молниеносная форма РС, характеризующаяся наличием массивного полушарного очага, вовлечением ствола мозга, плеоцитозом и олигоклональными антителами в ЦСЖ. На ранней стадии выражен отек, отмечается также распространенная деструкция миелина и резкое уменьшение численности аксонов.

Концентрический склероз Бало — другой вариант молниеносного монофазного течения РС, при котором формируется очаг, состоящий из концентрически расположенных слоев демиелинизированной и миелинизированной ткани.

Два других варианта демиелинизирующего заболевания — острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) и оптикомиелит (болезнь Девика) встречаются чаще и более подробно рассмотрены далее.

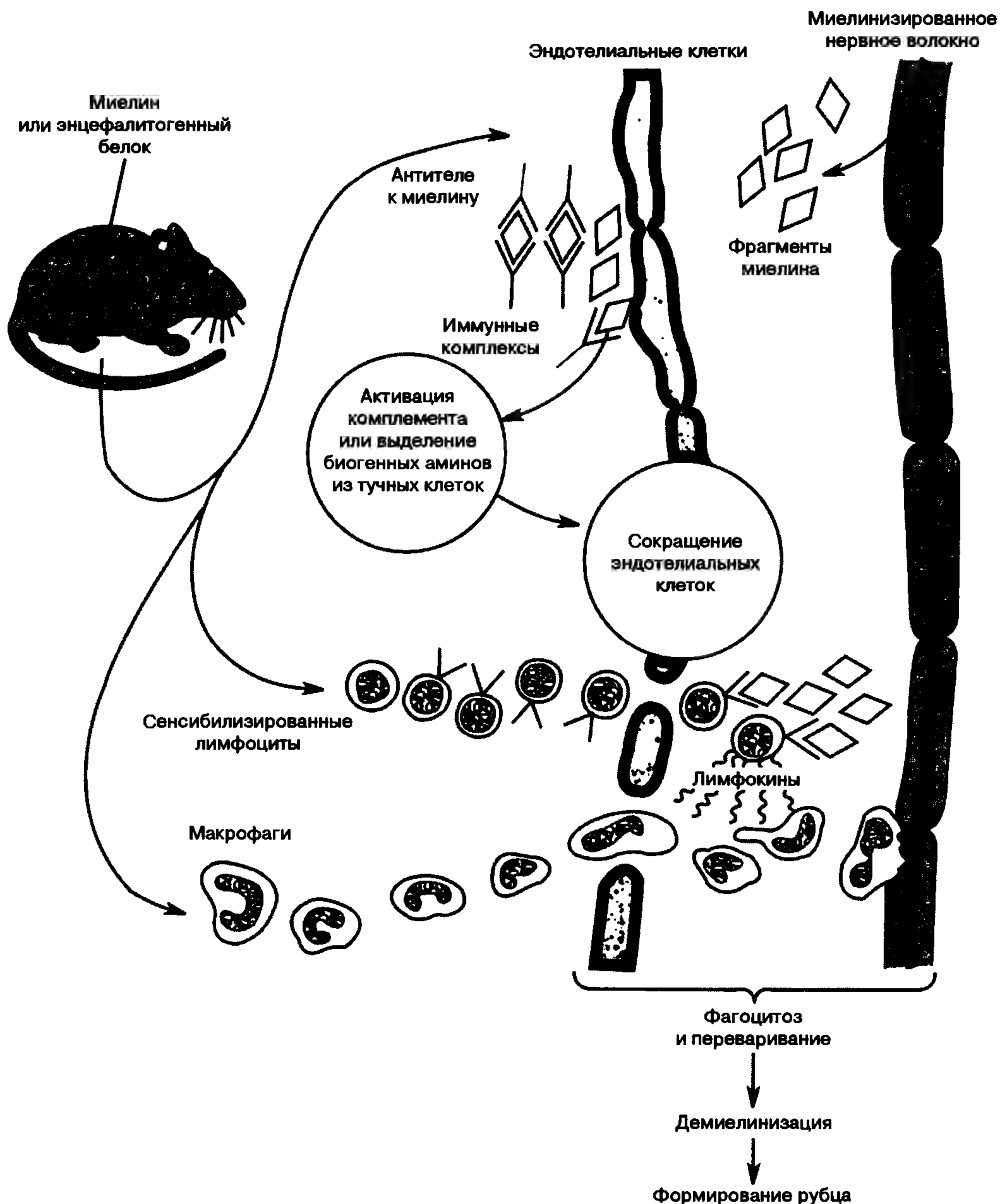


Рис. 12.11. Лабораторная модель воспалительной демиелинизации: экспериментальный аллергический энцефалит (ЭАЭ) у мышей

Экспериментальный аллергический энцефаломиелит. Хотя у других млекопитающих нет заболевания, аналогичного РС человека, у них можно искусственно вызвать демиелинизирующее заболевание — экспериментальный аллергический энцефалит — ЭАЭ (рис. 12.11). Создание экспериментальной модели важно не только для понимания патогенеза иммунного процесса

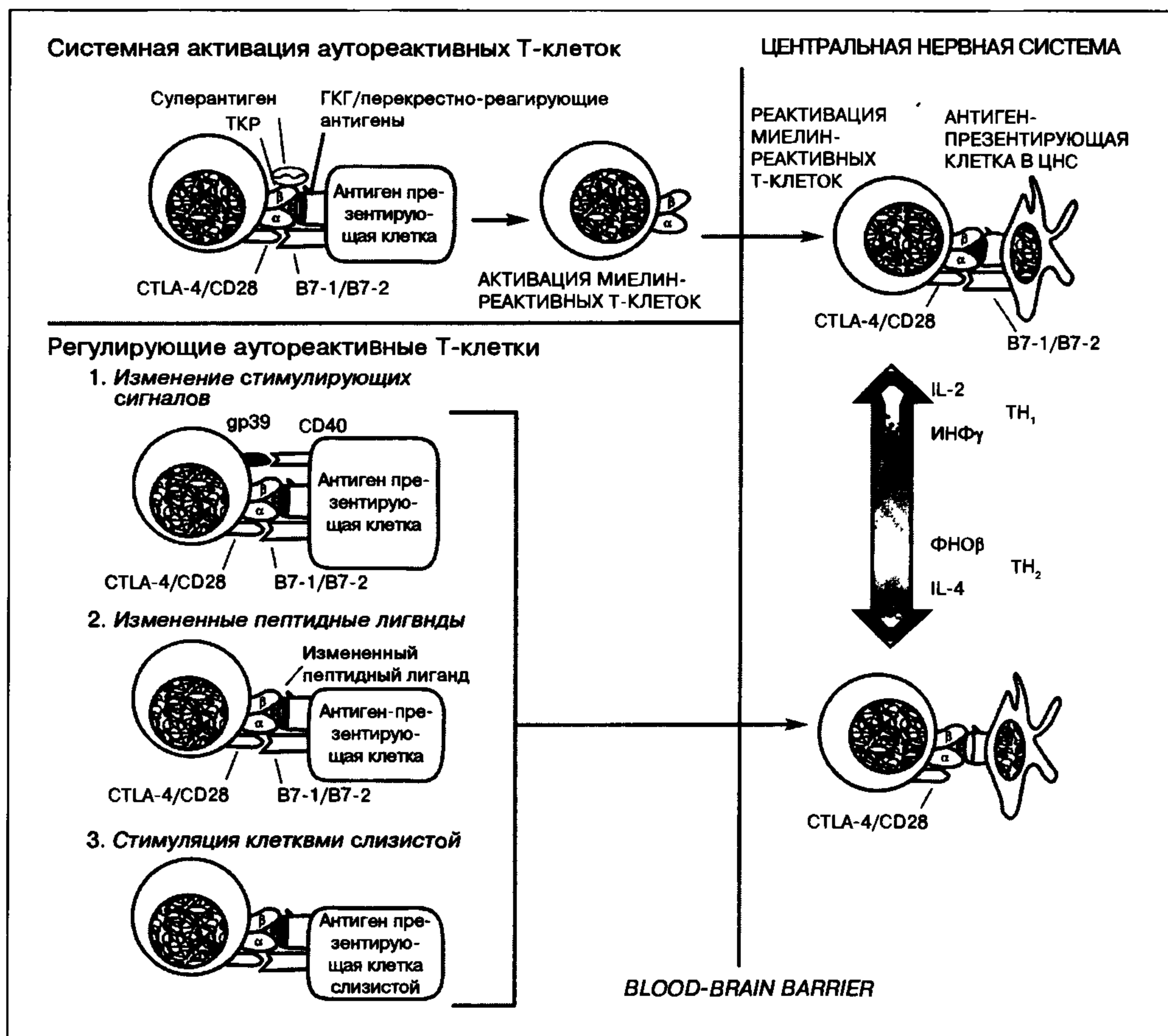


Рис. 12.12. Миелин-реактивные Т-клетки (по Windhagen et al., 1996)

Миелин-реактивные Т-клетки, которые активируются и превращаются в Th₁-клетки, способные проникать в ЦНС и вызывать воспаление и демиелинизацию. В определенных ситуациях (изменение стимулирующих сигналов и пептидных лигандов, презентация клетками слизистой) формируются антиген-специфические клетки Th₂-типа, способные регулировать провоспалительное действие Th₁-клеток. ТКР — клеточный рецептор; ГКГ — главный комплекс гистосовместимости; ИФН — интерферон; ФНО — фактор некроза опухолей

при РС, но также для поиска и оценки эффективности возможных лекарственных средств. Патоморфологические изменения при ЭАЭ аналогичны изменениям при РС и характеризуются перивенозной воспалительной инфильтрацией и вариабельной демиелинизацией. ЭАЭ индуцируется иммунизацией препаратами, содержащими антигены миелина, в том числе необработанным гомогенатом головного и спинного мозга, белками миелина или их фрагментами с добавлением или без добавления адьюванта и коклюшного токсина. Заболевание можно также пассивно перенести между сингенными линиями мышей с помощью Т-лимфоцитов, сенсibilизированных к антигенам миелина. В этом случае требуется дополнительное введение антител к миелину для развития более выраженной демиелинизации. В типичном случае ЭАЭ — монофазное заболевание с полным или почти полным восстановлением. Но у морс-

ких свинок и мормозеток можно вызвать рецидивирующий ЭАЭ. ЭАЭ изучен также у мышей с трансгенным Т-клеточным рецептором к специфической аминокислотной последовательности основного белка миелина. Хотя ЭАЭ не является абсолютным аналогом РС и как модель несовершенна, полученные при его изучении данные позволили лучше узнать биологию Т-клеточных рецепторов и ГКГ, аутоантигены и аутоантитела, предположительно задействованные при РС, регуляцию иммунного ответа и генетику демиелинизации ЦНС.

Иммунопатогенез. Среди специалистов превалирует мнение, что в основе РС лежит клеточная иммунная реакция, направленная против одного или нескольких антигенов миелина ЦНС (рис. 12.12). Гистопатологические изменения на ранней стадии развития очага демиелинизации убедительно свидетельствуют о ключевой роли Т-лимфоцитов (Raine, 1991). Т-хелперы (CD4-лимфоциты) выявляются в очаге на ранней стадии и, как полагают, инициируют воспалительный каскад. Супрессорные/цитотоксические Т-клетки (CD8-лимфоциты) обнаруживаются по периметру очага и в периваскулярных пространствах и могут оказывать контррегуляторный эффект на провоспалительные процессы. Кроме того, выявляется локальное усиление иммунной реактивности с экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) I и II классов как на иммунных, так и на неиммунных клетках, включая астроциты и эндотелиальные клетки кровеносных сосудов. Таким образом, эти клетки потенциально могут участвовать в иммунной реакции путем презентации аутоантигенов миелина CD8- и CD4-клеткам. Важно отметить, что олигодендроциты, по-видимому, не экспрессируют молекулы I или II классов ГКГ, что свидетельствует о том, что они не играют основной роли в иммунопатогенезе. Макрофаги, находящиеся в очаге, рекрутируются в ЦНС с периферии и/или образуются из местных микроглиальных клеток.

Хотя специфический аутоантиген при РС не идентифицирован, в качестве рабочей можно принять гипотезу, согласно которой в основе заболевания лежит Т-клеточная пролиферативная реакция на один или несколько антигенов миелина. Специфичность Т-клеточных рецепторов к антигенам миелина на ранней стадии может не соответствовать репертуару Т-клеточных рецепторов на развернутой стадии заболевания, возможно, в связи с феноменом «эпитопного расширения», в результате которого Т-клетки *in situ* приобретают аффинитет к более широкому диапазону аутоантигенов. Периферические Т-клетки, полученные у больных с РС, способны реагировать с множественными антигенами миелина ЦНС, в том числе с *основным белком миелина (ОБМ), протеолипидным белком (ПЛБ), миелин-ассоциированным гликопротеином (МАГ), миелин-олигодендроцитарным гликопротеином (МОГ)*. Однако Т-клетки, способные реагировать с ОБМ и ПЛБ, выявляются и у здоровых лиц.

Если РС вызывается активированными сенсibilизированными к миелину Т-клетками, это предполагает нарушение механизмов иммунной толерантности. Центральная иммунная толерантность формируется в тимусе на ранней стадии развития и связана как с положительной, так и отрицательной селекцией Т-клеток, распознающих антигены ГКГ, в результате которой устраняются те из них, кто имеет аффинитет к аутоантигенам. Периферическая иммунная толерантность поддерживается активной супрессией потенциально аутореактивных клеток. Остается неизвестным, как развивается толерантность к антигенам ЦНС, поскольку последняя в норме является «привилегированной зоной» по отношению к иммунной системе. Данные, что Т-клетки контактируют с ГКГ за пределами ЦНС, получены благодаря открытию гена Голли-ОБМ (экспрессированного в олигодендроцитарных линиях). Этот ген, который экспрессируется в тимусе плода, селезенке и лейкоцитах, может принимать участие в механизмах положительной или отрицательной селекции ОБМ-реактивных Т-клеток в тимусе.

Проведены специальные исследования с тем, чтобы определить, ограничено ли количество патогенных клонов Т-клеток у больных с РС. В большинстве из этих работ изучалась специфичность альфа-бета цепи Т-клеточных рецепторов по данным перегруппировки генов и антиген-индуцируемой пролиферации. Источником Т-клеток в этих исследованиях служили ткань мозга, цереброспинальная жидкость и периферическая кровь. В некоторых случаях РС, а также ЭАЭ у грызунов был выявлен ограниченный репертуар вариабельного региона

альфа-бета цепи рецепторов активированных Т-клеток, что может отражать специфическую реактивность по отношению к определенным фрагментам ОБМ. Сравнение ОБМ-реактивных Т-клеток у различных больных и видов лабораторных животных выявляет широкую вариабельность в экспрессии рецепторных генов и специфичности ОБМ. Тот факт, что лица, имеющие HLA DR2+, имеют более высокий риск заболеть РС, указывает на важность взаимодействия со специфическими Т-клеточными рецепторами. Steinman et al. (1995) показали, что у лиц с HLA DR2+ В-клеточный и Т-клеточный ответы направлены в основном против определенных фрагментов пептидной цепочки ОБМ (от 84 до 103 аминокислоты).

Подобные работы имеют практическое приложение, они делают возможным разработку пептидов, которые могут блокировать или стимулировать защитные реакции, влияя на взаимодействие Т-клеточный рецептор-антиген — ГКГ, которое запускает патологический процесс. Этот подход с использованием целого ряда различных пептидов опробован при ЭАЭ и в клинических испытаниях у больных с РС. Другие подтипы Т-клеток также могут играть патогенетическую роль при РС. Так в очагах РС обнаружены Т-клетки, несущие рецепторы с гамма-дельта цепями (а не альфа-бета цепями, характерными для CD₄- и CD₈-клеток).

Можно предполагать, что аутоиммунная реакция при РС включает целый ряд патофизиологических механизмов, в том числе связывание вирусных или бактериальных антигенов с Т-клеточными рецепторами, которые потенциально способны взаимодействовать с ауто-антигенами миелина (молекулярная мимикрия), или поликлональная активация Т-клеток, вызываемая связыванием с микробными токсинами (суперантигенами) с общими бета-цепями рецепторов.

Ранней стадией развития демиелинизации может быть диапедез активированных лимфоцитов через плотные соединения эндотелиальных клеток в головном мозге с проникновением в периваскулярные пространства. Как уже указывалось, эндотелиальные клетки могут играть роль в иммунной реакции, предъявляя антиген в комплексе с рецепторами ГКГ I и II класса Т-клеткам. Эндотелиальные клетки мозга способны облегчать проникновение Т-клеток через гематоэнцефалический барьер, экспрессируя в повышенном количестве адгезивные молекулы, в том числе ICAM-1 (intracellular adhesion molecule — внутриклеточная адгезивная молекула) и VCAM (vascular cell adhesion molecules — васкулярно-клеточные адгезивные молекулы), которые прикрепляются к соответствующим лигандам, а именно LFA-1 (lymphocyte function antigen — лимфоцитарный функциональный антиген) и VLA-4 (very late activation antigen — антиген очень поздней активации). Активированные лимфоциты экспрессируют также особый класс ферментов, называемых матриксными металлопротеиназами, которые катализируют распад коллагена IV типа во внеклеточном матриксе и облегчают миграцию.

Ряд корецепторов и цитокинов участвуют в инициации, поддержании и регуляции локальной иммунной реакции. Тримолекулярный комплекс Т-клеточного рецептора, антигена и ГКГ придает иммунной реакции специфичность. Однако для активации Т-клеток требуются другие рецепторно-опосредованные сигналы. Один из таких сигналов возникает в результате взаимодействия корецептора В7.1 на антиген-презентирующих клетках с соответствующим лигандом (CTLA-4) на лимфоцитах. В отсутствие этого корецепторного взаимодействия Т-клетка не реагирует на представляемый ей антиген. Блокируя это взаимодействие с помощью CTLA-4Ig, можно предупредить развитие ЭАЭ и отторжение трансплантата. Таким образом, это может быть одним из перспективных подходов к лечению РС.

Другие сигналы, опосредуемые цитокинами, внутри локального микроокружения в ЦНС могут предопределять вовлечение определенных подтипов эффекторных клеток в реакцию и взаимодействие между ними. Так Т-хелперы (CD4⁺-клетки) дифференцируются в TH1-фенотип при наличии гамма-интерферона (ИНФγ) и интерлейкина 12 (IL-12) и, в свою очередь, могут продуцировать IL-2 и гамма-интерферон. Основная функция TH1-клеток состоит в осуществлении гиперчувствительности замедленного типа, которая приводит к активации макрофагов. Полагают, что TH1-клетки играют ключевую роль в патологическом процессе при РС. Т-хелперы

(CD4⁺-клетки), имеющие фенотип TH2, участвуют в генерации антител В-клетками и этот подтип Т-клеток продуцирует IL-4, -5, -6 и — 10. Идентифицирован также TH3-фенотип, который продуцирует трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor — TGFβ).

Известно, что ИНФγ стимулирует макрофаги к высвобождению фактора некроза опухолей бета (tumor necrosis factor-TNFβ, или лимфотоксина), который вызывает апоптоз в культуре олигодендроцитов. Более того, гамма-интерферон активирует и усиливает микробоцидные функции макрофагов и индуцирует экспрессию молекул II класса ГКГ на различных клетках внутри ЦНС, в том числе эндотелиальных клетках, астроцитах, микроглии. Кроме того, активированные макрофаги экспрессируют молекулы II класса ГКГ и Fc-рецепторы и продуцируют IL-1 и TNFα, которые также могут участвовать в патогенезе РС.

Гамма-интерферон (интерферон II типа) при РС. Иммуностимулирующий эффект ИНФγ рассматривается как центральный в патогенезе РС. При обострении РС выявляется увеличение активности ИНФγ-секретирующих клеток как в нестимулированной, так и в ОБМ-стимулированной культуре периферических моноклеарных клеток. Имеются сообщения об увеличении экспрессии ИНФγ, предшествующем появлению симптомов обострения, а также о повышенном уровне ИНФγ в активных очагах РС. Более того, ИНФγ способствует экспрессии адгезивных молекул на эндотелиальных клетках и усиливает пролиферативную реакцию CD4⁺-клеток на митогенную стимуляцию через трансмембранный ионный канал. Этот феномен может иметь некоторую корреляцию с течением заболевания, оцениваемым по динамике симптомов и данных МРТ.

Экспериментальные данные свидетельствуют, что при хроническом прогрессирующем РС происходит усиление продукции IL-12, что, в свою очередь, может способствовать усилению продукции ИНФγ стимулированными CD4⁺клетками. В клиническом исследовании у больных с ремиттирующим РС введение ИНФγ в течение первого месяца вызывало обострения, что вынудило прекратить дальнейшее испытание (Panitch, 1987). У больных было выявлено ИНФγ-зависимое увеличение численности активированных моноцитов (HLA-DR2+) в периферической крови.

Иммуноткоррекция при РС. Одним из методов иммуноткоррекции при РС может быть использование Т-супрессоров (CD8⁺клеток). Кроме того, показано, что ряд цитокинов способны уменьшать воспалительную демиелинизацию. Наиболее важными из них являются ИНФβ и ИНФα (интерфероны I типа). В активных очагах демиелинизации с помощью специальной окраски ИНФα и ИНФβ обнаруживаются в макрофагах, лимфоцитах, астроцитах, эндотелиальных клетках, а ИНФβ является доминирующим цитокином в эндотелиальных клетках непораженного белого вещества. ИНФβ блокирует некоторые провоспалительные эффекты ИНФγ, включая экспрессию антигенов II класса ГКГ в культуре человеческих астроцитов, а в других экспериментальных моделях индуцирует экспрессию HLA-DR на клетках. Дополнительно, ИНФβ предупреждает развитие ЭАЭ у лабораторных животных после системного или интратекального введения соответствующих антигенов и повышает супрессорную функцию клеток *in vitro*.

Электрофизиология демиелинизации

Ряд патофизиологических изменений затрудняют проведение потенциалов действия по демиелинизированным, но структурно интактным аксонам (Waxman, 1982). Лишенный миелиновой оболочки с высоким сопротивлением и низкой проводимостью, аксон не в состоянии донести достаточный электрический разряд, чтобы вызвать деполяризацию мембраны в области перехвата Ранвье (см. рис. 12.15). Нарушение быстрого сальтаторного проведения от одного узла к другому приводит к снижению скорости и блоку проведения (см. рис. 12.15). Клинически это лучше всего выявляется при исследовании зрительных нервов и хиазмы. Исследование **зрительных вызванных потенциалов (ЗВП)** включает измерение затылочного сигнала (P100)

с помощью поверхностно расположенных ЭЭГ-электродов в ответ на изменение зрительной стимуляции. Увеличение латенции P100 происходит вследствие демиелинизации и воспаления зрительных путей при остром неврите зрительного нерва. Латенция P100 часто остается патологически удлиненной даже после нормализации зрения (рис. 12.13). Она может быть удлиненной и в отсутствии утраты зрения в анамнезе, отражая субклиническую демиелинизацию зрительного нерва. Другие вызванные потенциалы аналогичным образом оценивают проведение по слуховым и соматосенсорным миелинизированным афферентным трактам. Демиелинизация вызывает и другие клинически значимые нейрофизиологические изменения. Временная дисперсия потенциалов действия в результате различной степени демиелинизации приводит к различиям в скорости проведения между соседними аксонами. Предполагают, что из-за этого при поражениях периферического и центрального миелина вибрационная чувствительность утрачивается раньше, чем другие модальности (см. рис. 12.5).

Дестабилизация демиелинизированной мембраны аксона может вызывать автономную локальную генерацию потенциалов действия и, возможно, патологическую эфептическую передачу от одного аксона к другому. Этот феномен может лежать в основе развития «позитивных» симптомов, в том числе парестезий, боли и пароксизмальных дискинезий. Эти изменения час-

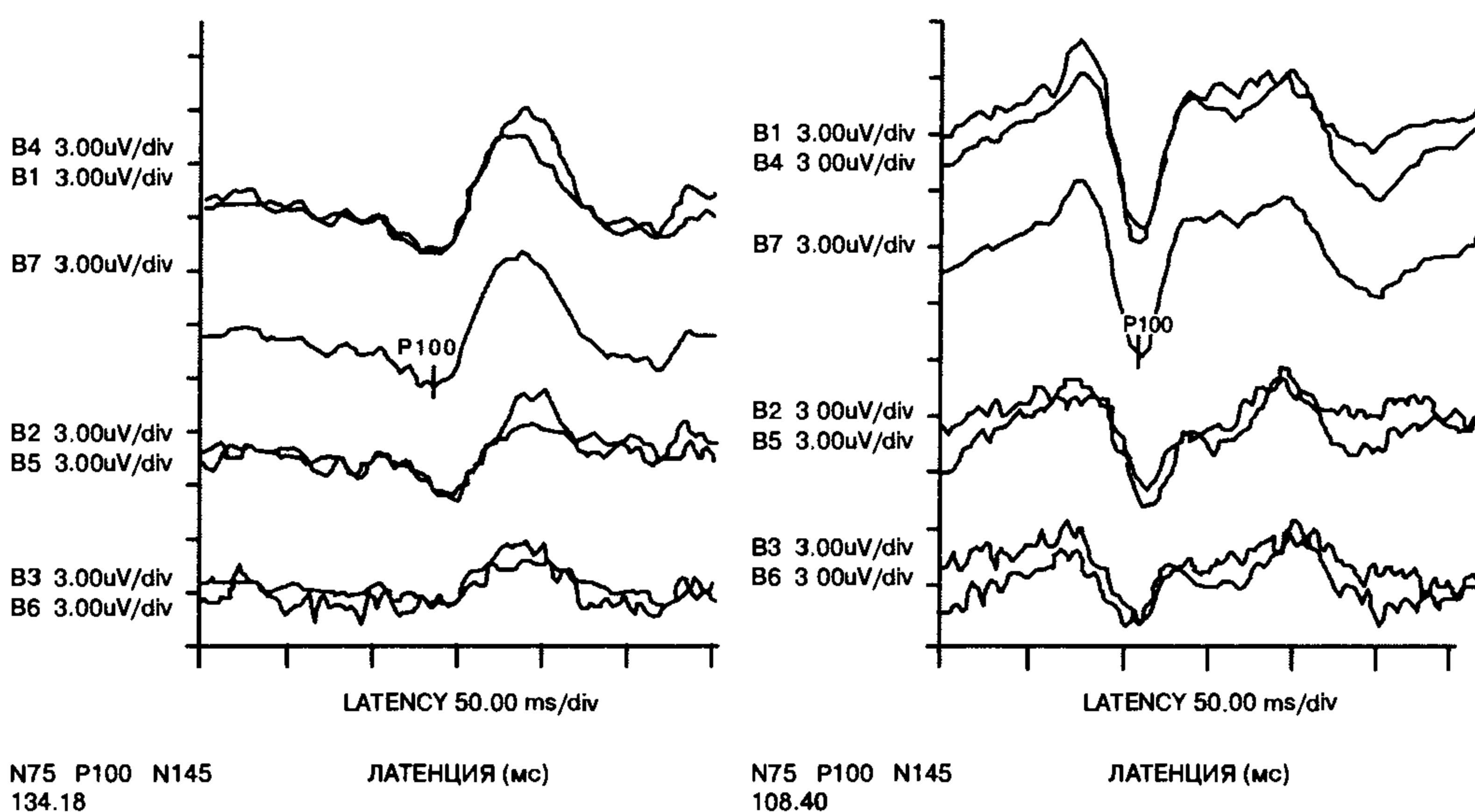


Рис. 12.13. Изменение зрительного вызванного потенциала P100 с правого глаза (левая диаграмма) в виде замедления (134 мс, с левого глаза — 108 с) и снижения амплитуды. У пациента 3 года назад отмечался неврит зрительного нерва, а за 1 месяц до исследования появилось легкое расстройство зрения. Осмотр не выявил снижения остроты зрения. Методика: черно-белый шахматный паттерн предъявлялся испытуемому в темной комнате. Каждый глаз исследовался по отдельности. Паттерн регулярно смещался на одну клетку по горизонтали, что приводило к обращению паттерна и синхронизировалось компьютером с сигналом, получаемым от электродов, расположенных на поверхности головы. Получаемая кривая — результат усреднения сигналов, полученных при множестве проб. При исследовании зрительных вызванных потенциалов для неврита зрительного нерва наиболее характерно увеличение латентного периода большого положительного отклонения, в норме регистрируемого на 100-й мс (потенциала P100), но возможны также переменное снижение его амплитуды или полное его отсутствие.

то хорошо реагируют на лечение блокаторами натриевых каналов, такими как карбамазепин или фенитоин. Обратимые температурно-зависимые изменения в функции демиелинизированных аксонов могут объяснять ухудшение симптомов РС при повышении температуры тела (рис. 12.14).

Молекулярная организация миелинизированных аксонов. Мембрана аксона в области перехвата хорошо приспособлена для генерации потенциалов действия, тогда как мембрана между перехватами относительно рефрактерна к деполяризации. Основная особенность мембраны в области перехвата заключается в том, что плотность натриевых каналов здесь в 100 раз выше, чем в других участках аксона. В области перехвата имеются также медленные калиевые каналы, которые модулируют удлиненную деполяризацию, возникающую при высокочастотном разряде. Для аксональной мембраны в области, прилегающей к перехвату, характерна относительно высокая плотность быстрых калиевых каналов, активация которых ведет к быстрой гиперполяризации мембраны аксона. Этот механизм предупреждает повторное аберрантное возбуждение области перехвата. Из-за низкой плотности натриевых каналов в участках аксона, покрытых миелином, демиелинизация приводит к тому, что в этом месте импульс теряется, не вызывая деполяризацию. Это основная причина нарушения проведения импульсов в аксонах, недавно подвергшихся демиелинизации.

Изменения, наблюдаемые в хронически демиелинизированных аксонах, могут способствовать частичному восстановлению проведения, что приводит к уменьшению симптомов после обострения. Непрерывное (но не салютаторное) проведение может быть восстановлено путем увеличения плотности натриевых каналов в демиелинизированных участках аксона. Хотя источник этих дополнительных каналов неизвестен, они могут продуцироваться в теле нейрона или астроцитах, прилегающих к демиелинизированному сегменту.

Показано, что **4-аминопиридин (4-АП)**, блокирующий быстрые калиевые каналы, способен улучшать проведение по демиелинизированным волокнам. В то же время 4-АП оказывает минимальное влияние на интактные аксоны, поскольку миелин, покрывая быстрые калиевые каналы, делает их недоступными для препарата. Клинический эффект 4-АП подтвержден в испытаниях у больных с РС и миастеническим синдромом Ламберта — Итона. У больных с РС препарат улучшал объективные показатели зрительной функции, включая латентный период ЗВП, контрастную чувствительность, а также другие неврологические функции. Благоприятная реакция на препарат чаще отмечалась у больных с термозависимыми симптомами, с более высокой продолжительностью болезни и более грубым неврологическим дефектом. Способность 4-АП снижать порог проведения проявляется и в возникновении некоторых побочных эффектов, в том числе парестезий, головокружения, беспокойства и спутанности сознания, а при высокой концентрации в сыворотке — генерализованными тонико-клоническими припадками. В настоящее время клинические испытания этого препарата при РС продолжаются.

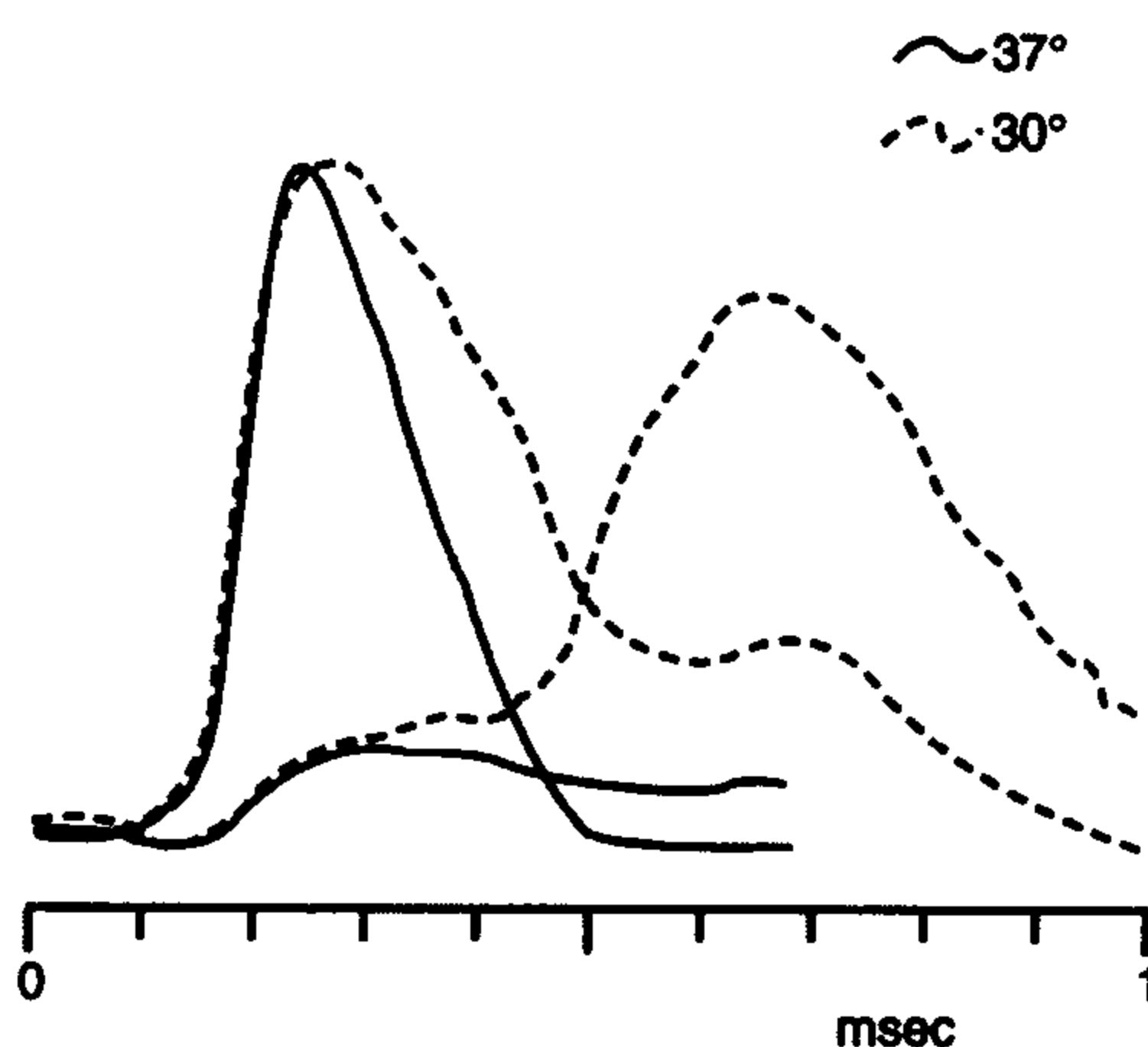


Рис. 12.14. Термозависимость проведения по демиелинизированным волокнам. Потенциалы действия в двух смежных перехватах демиелинизированных волокон, подвергшихся воздействию ботулотоксина. При 37°C (сплошная линия) проведение заблокировано. При 30°C (пунктирная линия) потенциал действия в первом перехвате удлинен, а во втором перехвате возбуждение запаздывает более чем на 300 мс. (по Sears, Bostock, 1981)

ДИАГНОСТИКА

Определенный интерес представляет гипотеза, основанная на эпидемиологических данных, согласно которой клинически проявляющийся РС представляет собой лишь финальную стадию процесса, который начинается задолго до наступления взрослого периода жизни. В соответствие с этой гипотезой выделяют индукционную фазу, возникающую до 15 лет у лиц с генетической предрасположенностью вследствие воздействия неизвестного иммуногенного внешнего фактора. Вслед за этим следует асимптомный латентный период, во время которого могут быть выявлены признаки демиелинизации, однако клиническая явная симптоматика отсутствует. Клинический дебют («первая атака») заболевания может развиваться остро или подостро. Интервал от момента заболевания до его клинического проявления может занимать от 1 до 20 лет. Иногда МРТ, проводимая с другими целями, выявляет типичную картину демиелинизации у больного, не имеющих каких-либо клинических проявлений демиелинизирующего заболевания. Термин «латентный РС» также используется для обозначения случаев, когда выявляются признаки демиелинизирующего процесса, который, однако, не проявляется клинически.

При тщательном сборе анамнеза у пациентов, обращающихся по поводу первого развернутого эпизода заболевания, в прошлом можно выявить один или несколько эпизодов преходящей симптоматики в виде легких нарушений зрения, онемения или покалывания, шаткости при ходьбе, которым в момент их возникновения могли не придать особого значения. У других пациентов в анамнезе выявляются предшествующие эпизоды крайней усталости или нарушения концентрации внимания (табл. 12.4).

Острый эпизод, по поводу которого больной обращается к врачу, может быть не связан с каким-либо провоцирующим фактором. Однако многие пациенты отмечают временную связь с инфекцией, стрессом, травмой или беременностью. В одних случаях симптомы могут достигнуть максимума сразу же, как только обратили на себя внимание больного, например, при пробуждении, но иногда они нарастают

Таблица 12.4. Частота симптомов в дебюте (слева) и в течение всего заболевания (справа) (по L. C. Scheinberg, C. R. Smith, 1987)

Симптомы	Частота	Симптомы	Частота
Нарушения чувствительности в конечностях	33%	Нарушения равновесия	78%
Расстройства ходьбы и равновесия	18%	Нарушения чувствительности	71%
Снижение зрения на один глаз	17%	Утомляемость	65%
Двоение	13%	Парапарез	62%
Прогрессирующий парез	10%	Расстройство мочеиспускания	62%
Синдром острого миелита	6%	Сексуальная дисфункция	60%
Нарушения чувствительности на лице	3%	Снижение зрения на один глаз	55%
Симптом Лермитта	3%	Слабость в одной конечности	52%
Боли	2%	Нарушение координации движений в конечностях	45%
		Двоение	43%
		Патологические сенсорные ощущения	40%
		Боль	25%
		Паралич мимических мышц	15%
		Эпилепсия	5%
		Снижение слуха	4%
		Боль в лице (болевого тик)	2%

Таблица 12.5. Начальные проявления рассеянного склероза (РС) (по Weinshenker et al., 1989)

Возраст начала (годы)	N	Процент больных с данными начальными проявлениями					
		Нарушт зрительного нерва	Нарушения чувствитель- ности	Двигатель- ные наруше- ния (острые)	Двигатель- ные наруше- ния (посте- пенные)	Двоение и/илиголово- кружение	Атаксия в конечнос- тях и/или нарушение равновесия
< 20	131	22,9	46,5	6,1	3,8	17,6	13,7
20–29	435	22,8	52,2	7,3	6,2	12,4	11,3
30–39	310	13,2	44,2	6,8	14,5	11,0	14,8
40–49	173	9,2	33,5	2,9	30,6	16,8	12,7
> 4	47	6,3	31,9	4,2	46,8	12,8	10,6
В целом	1096	17,2	45,4	6,2	13,9	12,9	13,2

в течение определенного времени — от нескольких минут до нескольких дней. Больные чаще сообщают о постепенном прогрессировании симптомов, тогда как «инсультоподобное» начало отмечается редко.

Появление симптомов в результате воспалительного демиелинизирующего процесса, обозначается как «атака», «обострение» или «рецидив». Течение, характеризующееся повторным развитием атак, называют рецидивирующим или ремиттирующим. Степень восстановления (полнота ремиссии) после атаки значительно варьирует. На ранней стадии заболевания восстановление начинается вскоре после того, как симптомы достигнут пика, причем атака завершается полным или почти полным восстановлением в течение 6–8 недель. В тех случаях, когда неврологические симптомы развиваются постепенно, констатируется хроническое прогрессирующее течение, при котором восстановление функций маловероятно, но возможна более или менее длительная стабилизация. Первую атаку РС приходится дифференцировать с острым рассеянным энцефаломиелитом (ОРЭМ), при котором эпизоды демиелинизации не повторяются.

При изучении 1096 больных отмечена связь между возрастом больных и типом течения заболевания (Weinshenker et al., 1989). Результаты этого исследования показывают, что у лиц старше 40 лет чаще отмечается прогрессирующее течение с постепенным нарастанием парезов (табл. 12.5).

Критерии диагностики

Предложены несколько классификационных схем РС, однако все они дают одно и то же определение клинически достоверного РС (табл. 12.6), согласно которому по данным анамнеза или осмотра должно быть не менее двух обострений с поражением белого вещества ЦНС, разделенных по времени и локализации. Следовательно, диагностика РС требует установления временного и пространственного рассеяния очагов. При этом эпизоды должны быть отделены друг от друга интервалами не менее чем в 1 месяц, во время которых отсутствует неуклонное ухудшение состояния, а симптомы нельзя объяснить наличием одного анатомического очага поражения нервной оси (как, например, в том случае, когда глазные симптомы сочетаются с односторонними контралатеральными двигательными нарушениями в конечностях или

Таблица 12.6. Критерии диагностики «клинически достоверного» РС Шумахера (по А. Е. Miller, 1990)

1. Возраст начала от 10 до 50 лет
2. При осмотре выявляются объективные неврологические симптомы
3. Неврологические симптомы указывают на поражение белого вещества ЦНС
4. Рассеянность во времени: а) два или более обострений (длящихся не менее 24 часов) с интервалом не менее 1 месяца (обострение определяется как появление новых симптомов или нарастание ранее существовавших) или б) нарастание симптомов на протяжении не менее 6 месяцев
5. Рассеянность в пространстве: поражены две или более изолированных друг от друга анатомических области
6. Нет альтернативного клинического объяснения

контралатеральным снижением чувствительности на лице и туловище и могут быть вызваны изолированным очаговым поражением ствола). Однако подобное определение не позволяет рассматривать рецидивирующий неврит зрительного нерва в том же глазу как отдельный эпизод РС.

Чтобы учесть прогрессирующие формы заболевания, критерии устанавливают необходимость нарастания неврологической дисфункции в течение не менее 6 месяцев — в отсутствие других причин, которые могли бы объяснить симптомы (Schumacher et al., 1965). Так как нет какого-либо одного специфического теста, позволяющего безошибочно диагностировать РС, диагноз устанавливают при сочетании клинических проявлений, нейровизуализационных и лабораторных данных. Термины «вероятный» и «возможный» РС введены в классификацию для обозначения тех случаев, когда имеется только одна атака или один очаг поражения или когда атаки не могут быть подтверждены объективными данными осмотра.

С момента публикации этих классификаций несколько диагностических тестов повысили чувствительность и специфичность диагностики РС (табл. 12.7). Диагностическая значимость МРТ и вызванных потенциалов уже обсуждалась. Наиболее характерные изменения в ЦСЖ включают наличие интратекально продуцируемого иммуноглобу-

Таблица 12.7. Методы исследования, которые могут быть полезны в диагностике и выборе лечения у больных РС

Методы исследования	Уточнения
МРТ головного и/или спинного мозга	Изображения в режимах T1, T2, протонной плотности, FLAIR, с контрастированием гадолинием
Исследование ЦСЖ	Цитоз, уровень белка, глюкозы, исследование на сифилис, нейроборрелиоз, индекс IgG, олигоклональные антитела
Вызванные потенциалы	Зрительные, слуховые потенциалы ствола, соматосенсорные
Нейropsychологическое исследование	
Исследование уродинамики	
Серологические исследования	Исследование на антинуклеарные антитела с экстрагированными нуклеарными антигенами (<i>rho</i> , <i>la</i> , <i>mp</i>), на антитела к кардиолипину, антиборрелиозные антитела, уровень ангиотензин-превращающего фермента и витамина B ₁₂

лина. Это обычно выявляется с помощью индекса, определяемого как отношение уровня IgG в ЦСЖ и сыворотке с коррекцией по уровню иммуноглобулина (табл. 12.8). Качественный показатель — наличие олигоклональных антител в гамма-глобулиновом спектре, выявляемых с помощью иммунофиксации или изоэлектрического фокусирования. Результаты теста считаются положительными, когда в ЦСЖ выявляются два или более типов олигоклональных антител, которые отсутствуют в сыворотке. Другие изменения в ЦСЖ, часто выявляемые при РС, указаны в табл. 12.9. Эти и другие тесты учтены в критериях диагностики РС, разработанных Poser et al (1983). Согласно критериям Позера, при констатации пространственной рассеянности очагов, необходимой для постановки диагноза РС, можно учитывать параклинические данные (табл. 12.10). Более того, введен термин «лабораторно-подкрепленный» достоверный РС, который используют в тех случаях, когда не удовлетворяются критерии «клинически достоверного» РС, однако в ЦСЖ выявляется повышенный уровень IgG или олигоклональные антитела.

Диагностическая значимость дополнительных методов исследования. Более чем у 90% больных с клинически достоверным РС выявляются патологические изменения при МРТ и более чем у двух третей больных — повышение уровня в ЦСЖ гамма-глобулинов или наличие олигоклональных антител. Хотя данные МРТ не требуются для подтверждения диагноза при клинически достоверном РС, нейровизуализация — более чувствительный метод, чем исследование ЦСЖ или вызванных потенциалов, при обследовании больных с подозрением на РС. МРТ-критерии диагностики РС включают: 1) наличие трех или четырех зон измененной интенсивности сигнала на изображениях в режиме протонной плотности или T2-взвешенных изображениях; 2) очаги в перивентрикулярной области; 3) очаги размером более 5 мм; 4) инфратенториальные очаги. В исследовании, оценивавшем данные МРТ у 1500 больных с клиническими проявлениями РС, специфичность этих критериев составила 96%, а чувствительность — 81% (Offenbacher et al., 1993). Другие характерные для РС изменения при МРТ включают эллипсоидные очаги, прилегающие к боковым желудочкам и ориентированные перпендикулярно по

Таблица 12.8. Вычисление индекса IgG в ЦСЖ

Индекс IgG в ЦСЖ =	$\frac{[\text{IgG}]_{\text{ЦСЖ}} / [\text{альбумин}]_{\text{ЦСЖ}}}{[\text{IgG}]_{\text{с}} / [\text{альбумин}]_{\text{с}}}$
[IgG] ЦСЖ — содержание IgG в ЦСЖ [альбумин] ЦСЖ — содержание альбумина в ЦСЖ [IgG] с — содержание IgG в сыворотке [альбумин] с — содержание альбумина в сыворотке	

Таблица 12.9. Показатели ЦСЖ при РС

Общее содержание белка	Нормальное у 60% больных с РС > 110 мг/дл — очень редко
Цитоз	Нормальный у 66% > 5 лимфоцитов в 1 мл у 33% Вариабельно коррелирует с обострением Подтипы лимфоцитов > 80% CD3+ Соотношение CD4+/CD8+ 2:1 16–18% В-лимфоцитов Плазматические клетки обнаруживаются редко
Содержание глюкозы	Нормальное
Иммуноглобулин (IgG)	Содержание увеличено Увеличен индекс IgG (> 0,7) Увеличена скорость синтеза IgG (> 3,3 мг/сут) Олигоклональные IgG-антитела Увеличено соотношение каппа-/лямбда-легких цепей Свободные каппа-легкие цепи
Тканевые маркеры	Увеличено содержание ОБМ-подобного материала в активной фазе

Таблица 12.10. Критерии диагностики рассеянного склероза (по L. M. Brass, P. K. Stys, 1991)

I. Клинически достоверный рассеянный склероз	
А.	Два обострения и клинические проявления двух отдельных очагов поражения
Б.	Два обострения: клинические проявления одного очага и параклинические признаки (КТ, МРТ, ВП) другого очага
II. Лабораторно подтвержденный достоверный рассеянный склероз	
<i>Лабораторное подтверждение</i> — выявление в ЦСЖ олигоклональных антител (ОА) или повышенного синтеза IgG (в сыворотке структура антител и уровень IgG должны быть нормальными). Должны быть исключены другие причины изменений ЦСЖ: сифилис, подострый склерозирующий панэнцефалит, саркоидоз, диффузные заболевания соединительной ткани и аналогичные расстройства	
А.	Два обострения, клинические или параклинические признаки одного очага и выявление в ЦСЖ ОА или повышенного уровня IgG
Б.	Одно обострение, клинические признаки двух отдельных очагов и выявление в ЦСЖ ОА или повышенного уровня IgG
В.	Одно обострение, клинические признаки одного очага, параклинические признаки другого очага и выявление в ЦСЖ ОА или повышенного уровня IgG
III. Клинически вероятный рассеянный склероз	
А.	Два обострения и клинические признаки одного очага
Б.	Одно обострение и клинические признаки двух отдельных очагов
В.	Одно обострение, клинические признаки одного очага и параклинические признаки другого очага
IV. Лабораторно подтвержденный вероятный рассеянный склероз	
А.	Два обострения и выявление в ЦСЖ ОА или повышенного уровня IgG

отношению к передне-задней оси мозга, которые соответствуют пальцам Давсона, а также очаги в мозолистом теле, примыкающие к его нижнему контуру.

Данные МРТ имеют и прогностическое значение у лиц с риском развития РС, у которых клинически отмечалась одна атака с симптомами, характерными для демиелинизирующего заболевания. При этом прогностическое значение имеют как сам факт наличия очагов в белом веществе головного мозга, так и их количество (Morrissey, 1993) (см. табл. 12.10).

Хотя данные нейровизуализации головного и спинного мозга — важное дополнение к клинической диагностике РС, диагноз не может опираться только на них. Их неправильная интерпретация может привести к ошибочной диагностике, поскольку целый ряд других состояний имеют сходные МРТ проявления. Более того, у лиц старше 40 лет увеличивается вероятность обнаружить на T2-взвешенных изображениях гиперинтенсивные зоны.

Основные симптомы заболевания в зависимости от локализации поражения

Зрительные пути. Воспаление и демиелинизация зрительных нервов и хиазмы часто наблюдаются при РС. Примерно у 20% больных симптомы неврита зрительного нерва бывают первым проявлением заболевания, а в 70% случаев они возникают на том или ином этапе заболевания. У значительного числа больных с невритом зрительного нерва в последующем развивается РС. В проспективном исследовании было отмечено, что у 74% женщин и 34% мужчин в последующие 15 лет после первого эпизода

неврита зрительного нерва развивается клиническая картина РС. В других исследованиях доля больных, у которых в последующем развился РС, составила 20–30%, но за более короткий промежуток времени. В этих исследованиях риск развития РС после неврита зрительного нерва у женщин также оказался выше, чем у мужчин.

Неврит зрительного нерва часто проявляется острым снижением зрения, развивающимся на протяжении нескольких дней (до 1 недели). Нередко отмечается легкий дискомфорт или боли при движениях пораженного глаза или в периорбитальной области, которые предшествуют или сопровождают нарушение зрения. Чаще отмечается вовлечение лишь одного нерва, но возможно одновременное или последовательное поражение двух нервов. Утрата зрения обычно характеризуется снижением остроты зрения, нарушением цветовосприятия, иногда в комбинации с ограничением поля зрения или расширением центральной скотомы. При остром неврите зрительного нерва прямая офтальмоскопия может выявлять в пораженном глазу побледнение или отек диска нерва, в зависимости от близости пораженного сегмента к головке нерва. Другие изменения могут быть выявлены при расширенном непрямом офтальмоскопическом исследовании. К их числу относятся: побледнение вокруг периферических ретинальных венул (перивенозные муфты), локальное просачивание жидкости на флуоресцирующих ангиограммах, наличие клеток в стекловидном теле. Эти изменения возникают, несмотря на то, что в сетчатке отсутствуют миелинизированные волокна, — это свидетельствует о том, что изменение сосудистой проницаемости могут возникать при РС первично, а не являются осложнением демиелинизации.

Исследование зрительных вызванных потенциалов — высокочувствительный метод диагностики неврита зрительного нерва в острой стадии, который позволяет также верифицировать перенесенные ранее эпизоды, завершившиеся полным восстановлением зрения и не оставившие после себя атрофии нерва. Ценность зрительных вызванных потенциалов в диагностике РС заключается в выявлении субклинического поражения зрительных путей, что позволяет констатировать многоочаговый характер поражения центральной нервной системы, что особенно важно в дифференциальной диагностике с заболеваниями спинного мозга, а также в случаях возможного или вероятного РС.

Полезный симптом, связанный с субклиническим поражением зрительного нерва — *феномен Утгоффа*. Хотя он проявляется многообразно, чаще всего он связан с демиелинизирующим поражением именно зрительных путей. Феномен Утгоффа характеризуется нарушением зрения на один или оба глаза в связи с подъемом температуры, например, при лихорадке, физической нагрузке, жаркой погоде и т.д. Он может проявляться и в других ситуациях, например, при воздействии яркого света, эмоционального стресса или при утомлении. Если провоцирующий фактор устраняется, зрение возвращается к норме.

Признаком острого, хронического или субклинического неврита зрительного нерва может быть и *феномен Маркуса Гунна* — расширение обоих зрачков при перемещении источника света от здорового глаза к пораженному. Наличие феномена свидетельствует об одностороннем повреждении афферентной части дуги зрачковых реакций, как прямой, так и содружественной. Его лучше выявлять в затемненной комнате при перенесении источника света от одного глаза к другому. При воздействии источника света на непораженный глаз произойдет сужение зрачка, как на стороне стимуляции (за счет прямой реакции), так и на контралатеральной стороне (за счет содружественной реакции). При поднесении источника света к пораженному глазу сужение зрачков сменится их расширением из-за поражения афферентного звена дуги как прямой, так и содружественной реакции. Как и изменения зрительных вызванных потенциалов, феномен Маркуса Гунна может стойко сохраняться после эпизода неврита зрительного нерва даже при полном восстановлении зрения или может выявляться при субклиническом поражении зрительного нерва.

Неврит зрительного нерва может иметь не только идиопатический характер или быть связанным с демиелинизирующим заболеванием, — его причиной могут быть инфекции (сифилис, лаймская болезнь, туберкулез, синуситы, различные вирусные инфекции, некоторые из которых

связаны со СПИДом) или другие системные воспалительные заболевания (саркоидоз, болезнь Бехчета, системная красная волчанка). Тяжелая двусторонняя утрата зрения вследствие одновременного или последовательного поражения зрительного нерва возникает при наследственной невропатии зрительных нервов Лебера — митохондриальном заболевании, преимущественно поражающем мужчин. Интересно, что мутация митохондриальной ДНК, свойственная болезни Лебера, обнаружена у небольшой группы больных с типичными клиническими проявлениями РС и тяжелой утратой зрения, однако она не предрасполагает к развитию РС.

После первоначального эпизода неврита зрительного нерва прогноз восстановления в целом благоприятный. Восстановление обычно происходит в течение 4–6 недель. В относительно легких случаях — полное восстановление зрения в течение 6 месяцев отмечается у 70% больных. На этот результат, по-видимому, не влияет лечение кортикотропином или глюкокортикоидами. Однако на вероятность восстановления зрения при его умеренном или тяжелом нарушении кортикостероидная терапия оказывает существенное влияние. Эффективность этого метода лечения может зависеть от его своевременности — ранняя терапия более эффективна, чем отсроченная.

Спинальный мозг. Поражение спинного мозга часто наблюдается при РС и может принимать форму острого или медленно прогрессирующего заболевания. Поражением спинного мозга могут объяснить такие симптомы, как снижение чувствительности, парестезии, параличи, особенно если они имеют двусторонний характер. Шаткость при ходьбе, нарушение мочеиспускания и функции кишечника, сексуальная дисфункция, боли также могут быть связаны с поражением спинного мозга. Сообщалось о случаях дистонии и миоклонии при поражении спинного мозга, однако они чаще возникают при поражениях ствола.

Дисфункция спинного мозга может развиваться остро (как при поперечном миелите), подостро или постепенно. Шейный отдел поражается в $2/3$ случаев, реже страдает грудной отдел спинного мозга. Нарушение чувствительности вследствие неполного поперечного миелита возникает почти у половины больных в качестве первого симптома заболевания. Нарушения чувствительности обычно начинаются с дистального отдела конечностей, а затем распространяются в проксимальном направлении. Они достигают максимума на протяжении нескольких дней или 1–2 недель и регрессируют в течение примерно того же срока в обратной последовательности, чем появились. Ощущения покалывания и онемения распространяются от дистальных отделов нижних конечностей вверх на туловище или вовлекают руку и ногу на той же стороне тела. Нарушение чувствительности редко бывает полным и обычно проявляется умеренными объективными изменениями при осмотре. Парестезии наблюдаются почти во всех случаях. У части больных отмечаются жалобы на непроизвольные позывы на мочеиспускания или затрудненную инициацию мочеиспускания, глубокие рефлексы могут быть оживленными, нормальными или, реже, сниженными. Симптом Бабинского может присутствовать или отсутствовать. Утрата поверхностных брюшных рефлексов (не связанная со слабостью брюшной стенки, например, вследствие операций на брюшной полости) также свидетельствует в пользу поражения спинного мозга.

Больные могут предъявлять жалобы на то, что при движениях головой у них возникают острые боли или парестезии, распространяющиеся от шеи вниз по спине в руки или ноги. Это так называемый симптом Лермитта, указывающий на поражение шейного отдела спинного мозга. Симптом обусловлен раздражением спинного мозга в результате его легкого растяжения при наклоне головы. Хотя симптом Лермитта может свидетельствовать в пользу РС, он не патогномоничен для него и может возникать при других заболеваниях, в том числе при травме спинного мозга, недостаточности витамина В₁₂, лучевой миелопатии, герпес-зостерной инфекции или компрессии спинного мозга.

К другим проявлениям относятся остро или постепенно развивающийся спастический монопарез, парапарез или гемипарез, которые, как и нарушения чувствительности, редко поначалу бывают полными. Как правило, наблюдается сочетание двигательных нарушений с чувствительными, особенно нарушениями вибрационного и суставно-мышечного чувства. Пирамидные знаки чаще бывают двусторонними, даже если парез ограничивается лишь одной конечностью.

МРТ — метод выбора для исследования поражений спинного мозга. Она позволяет диагностировать интрамедуллярные процессы, сосудистые мальформации, аномалии развития, экстремедуллярное сдавление спинного мозга. Очаги демиелинизации обычно хорошо визуализируются на сагиттальных изображениях, полученных в T2-режиме или режиме протонной плотности, в виде отграниченных гиперинтенсивных зон, ориентированных параллельно длинику спинного мозга. Подобная зона может захватывать один или несколько смежных сегментов спинного мозга, но иногда отмечается несколько очагов в различных сегментах. На аксиальных изображениях могут выявляться очаги в центральной зоне спинного мозга, вовлекающие как серое, так и белое вещество либо задние, передние или боковые канатики. На поперечных срезах спинного мозга очаги часто имеют неоднородную или мозаичную структуру. В острой фазе очаги могут контрастироваться гадолинием и вызывать легкий отек спинного мозга, что бывает поводом для ошибочной диагностики опухоли в случаях единичных очагов. Атрофия спинного мозга, вероятно, вследствие дегенерации аксонов в очагах демиелинизации, коррелирует с общей выраженностью неврологического дефекта. Как и при неврите зрительного нерва или стволовых синдромах, риск прогрессирования с формированием развернутой клинической картины РС после изолированного поражения спинного мозга резко увеличивается при наличии очагов поражения в белом веществе головного мозга (Morrissey et al., 1993) (табл. 12.11).

В тех случаях, когда поперечный миелит бывает не полным и, следовательно, не вызывает параплегию, вероятность развития РС выше, чем при полном поперечном поражении спинного мозга. Наличие олигоклональных антител в ЦСЖ позволят дифференцировать дебют РС от постинфекционного миелита. Вирусный миелит сопровождается более высоким цитозом и уровнем белка в ЦСЖ, чем демиелинизирующее заболевание. В тех случаях, когда РС избирательно вовлекает спинной мозг, заболевание значительно чаще имеет прогрессирующее, а не ремиттирующее течение. Диагностика РС бывает сложной в тех случаях, когда МРТ головного мозга не выявляет изменений либо обнаруживает неспецифические изменения белого вещества, напоминающие по характеру те, что нередко наблюдаются у пожилых лиц.

Ствол головного мозга и мозжечок. По сравнению с очагами иной локализации, очаги демиелинизации в структурах задней черепной ямки (стволе мозга или мозжечке) нередко вызывают тяжелый неврологический дефект, который часто не соответствует их собственным размерам или количеству. Поражение именно этой локализации вызывает классическую триаду Шарко: нистагм, интенционный тремор, скандированную речь. По данным патоморфологического исследования Ikuta и Zimmerman (1976), изменения в структурах задней черепной ямки не выявляются довольно часто: в 16% случаев они отсутствовали в среднем мозге, в 13% случаев — в мозжечке, в 12% случаев — в продолговатом мозге, в 7% случаев — в мосту. Для сравнения — в зрительных нервах, больших полушариях и спинном мозге изменения отсутствовали соответственно в 1, 3 и 1% случаев. Хотя поражение ствола мозга проявляется теми же симптомами, что и поражение других отделов мозга, (например, гемипарезами, парапарезом или нарушением чувствительности), однако возможны более характерные симптомы, связанные с нарушением специфических функций ствола — в том числе нарушения содружественных движений глаз, артикуляции, глотания, дыхания. Очаги в подкорковых отделах мозжечка и мозжечковых трактах могут вызывать атаксию конечностей и туловища, нистагм, головокружение, скандированную речь. Некоторые больных, имеющие сохранную мышечную силу, бывают глубоко инвалидизированы из-за тяжелой атаксии туловища и конечностей.

Таблица 12.11. Прогноз клинически изолированных синдромов

Данные МРТ головного мозга в период проявления синдрома и их соотношение с клиническим исходом					
	Патологические изменения на МРТ	Норма при МРТ			
Количество больных	57	32			
Среднее время наблюдения (месяцы)	64	63			
Прогрессирование с развитием рассеянного склероза	41 (72%)	2 (6%)			
Все случаи					
Неврит зрительного нерва					
Ствол мозга	23/28 (82%)	1/16 (6%)			
Спинной мозг	8/12(67%)	0/5			
Случаи, наблюдаемые в течение 2 месяцев после появления симптомов	10/17 (59%)	1/11 (9%)			
	34/45 (76%)	1/29 (4%)			
Количество очагов на МРТ в период проявления синдрома и их соотношение с клиническим исходом					
	Количество очагов на МРТ				
	0	1	2–3	4–10	> 10
Количество больных	32	6	18	13	20
Прогрессирование с развитием рассеянного склероза	2 (6%)	1 (17%)	12 (67%)	12 (92%)	16 (80%)
EDSS > 3 при дальнейшем наблюдении	0	0	3 (17%)	4 (30%)	11 (56%)
Среднее количество новых очагов на МРТ при дальнейшем наблюдении (разброс)	1,3 (0–12)	5 (0–11)	7,2 (0–26)	10,5 (0–26)	15,4 (0–38)

Примечание: прогноз клинически изолированных синдромов в зависимости от наличия изменений МРТ (верхняя часть таблицы) и количества очагов на МРТ (нижняя часть таблицы) (по Morrissey et al, 1993).

Глазодвигательные нарушения. Хотя для РС не характерны какие-либо патогномоничные глазодвигательные нарушения, некоторые из них часто наблюдаются при этом заболевании. Наиболее характерный признак — нарушение содружественности движений глазных яблок при боковых отведениях за счет межъядерной офтальмоплегии (рис. 12.15). Этот синдром может быть односторонним или двусторонним, полным или неполным. Он возникает вследствие поражения *медиального продольного пучка (МПП)* — тракта, соединяющего ядро третьего черепного нерва (контролирующее приведение ипсилатерального глаза) с ядром шестого черепного нерва на противоположной стороне (контролирующим отведение ипсилатерального глаза). При взгляде в контралатеральную очагу поражения сторону больной не может привести глаз на стороне очага, либо медленно доводит его до среднего положения, тогда как контралатеральный глаз отводится полностью, но при этом за счет гиперметрии в нем может возникать грубый горизонтальный монокулярный нистагм. Изолированные глазодвигательные нарушения наблюдаются редко и чаще всего связаны с поражением третьего или шестого черепных нервов.

Другие симптомы. Невралгия тройничного нерва может возникать в дебюте заболевания или по ходу его течения. В больших клинических сериях она отмечена у 2% больных. В некоторых случаях отмечается легкий парез мимической мускулатуры, напоминающий невропатию лицевого нерва. Редкий симптом, который при возможен при РС и некоторых других заболеваниях, — лицевая миокимия. Она характеризуется волнообразными фасцикулярными подергиваниями мимических мышц. Вовлечение дыхательных центров ствола, приводящее к дыхательной недостаточности, обычно возникает на поздней стадии заболевания, но возможно и в острой фазе обострения.

Большие полушария. Многие очаги, визуализирующиеся в подкорковом белом веществе, локализуются в «немых» зонах мозга и, соответственно, являются асимптомными. Тем не менее, очаги в больших полушариях изредка вызывают, как и при инсульте, гемипарез, гемигипестезию, корковую слепоту или афазию. Когнитивные нарушения при РС связаны не только с общим объемом поражения, но и с локальным поражением мозолистого тела. Когнитивный дефект при РС обычно характеризуется ослаблением кратковременной памяти, нарушением абстрактного и концептуального мышления, снижением речевой активности, зрительно-пространственными расстройствами. Экстрапирамидные синдромы наблюдаются редко, но могут быть вызваны очагами, локализованными в подкорковом сером веществе, например, базальных ганглиях (хвостатом ядре или субталамическом ядре).

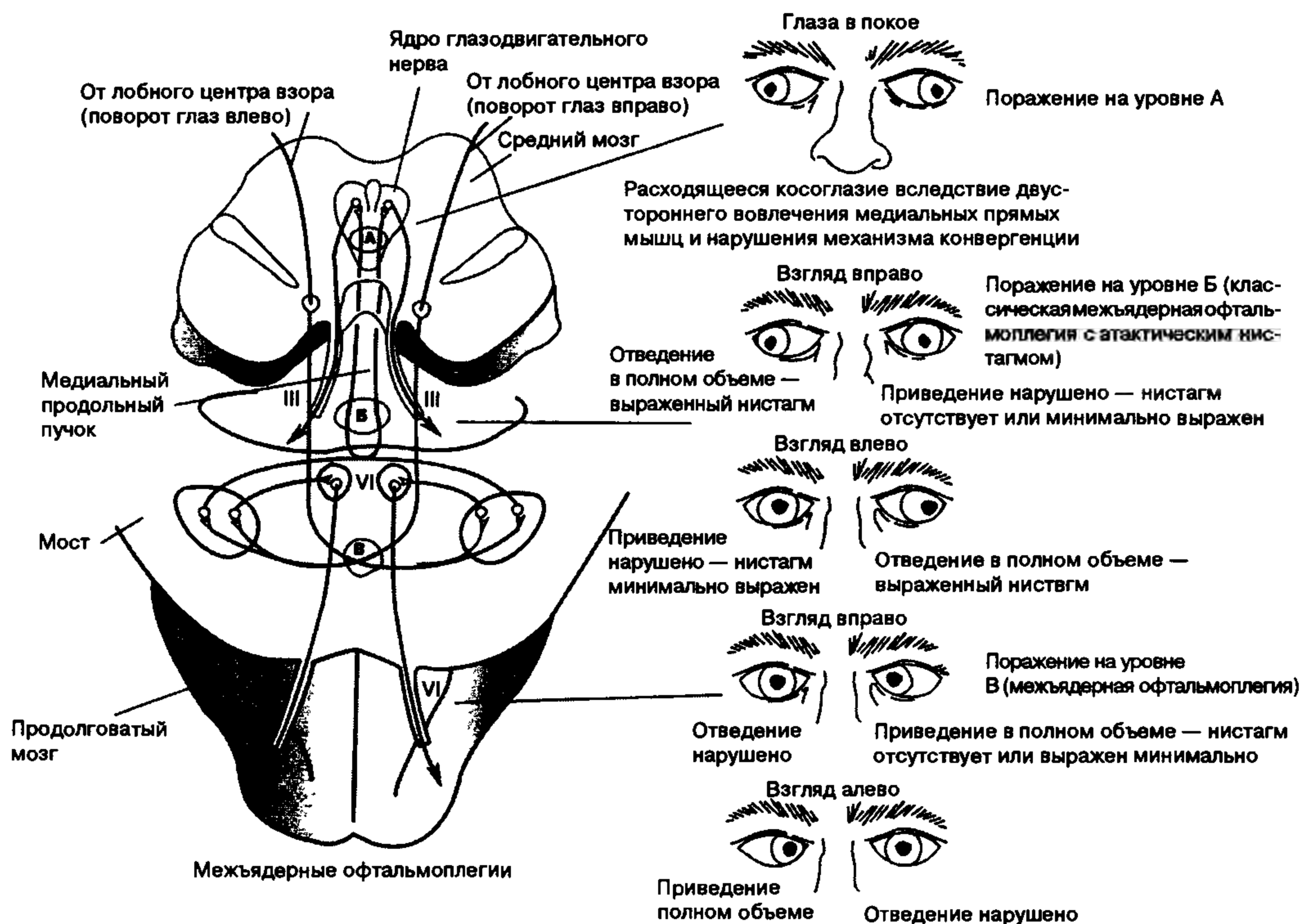


Рис. 12.15. Клиническая картина межъядерной офтальмоплегии и нейронные связи, обеспечивающие содружественные движения глаз (по Patten, 1996)

Некоторые аспекты дифференциальной диагностики. Вопросы дифференциальной диагностики отражены в табл. 12.12. К важным клиническим и патоморфологическим вариантам демиелинизирующих заболеваний ЦНС относятся ОРЭМ и оптикомиелит Девика, которые отличаются от РС прогнозом и лечением.

Острый рассеянный энцефаломиелит. Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) клинически и патоморфологически бывает неотличим от дебюта рассеянного склероза. Дифференциация возможна в том случае, когда клинически изолированный эпизод демиелинизации возникает после острого инфекционного заболевания или вакцинации. Но ОРЭМ может возникать и в отсутствие явного провоцирующего фактора. Заболевание чаще всего провоцирует коревая инфекция, реже оно возникает вслед за ветрянкой, краснухой, свинкой, скарлатиной или коклюшем. Чаще всего ОРЭМ встречается в детском и молодом возрасте. Острый неврит зрительного нерва, возникающий в рамках ОРЭМ, чаще всего бывает двусторонним. В ЦСЖ обычно выявляются более выраженные воспалительные изменения, в том числе более высокий цитоз, иногда с преобладанием нейтрофилов, и более высокое содержание белка. Олигоклональных антител в ЦСЖ при ОРЭМ обычно не выявляют либо они появляются на короткое время в острой фазе.

Хотя ОРЭМ обычно монофазное заболевание, реагирующее на глюкокортикоиды или препараты адrenoкортикотропного гормона, отмечены случаи мультифазного или рецидивирующего течения. Мультифазный ОРЭМ характеризуется одной или несколькими клинически различающимися атаками, которые возникают вслед за первоначальным острым эпизодом. Рецидивирующий вариант характеризуется наличием последующих эпизодов, которые клинически идентичны первоначальному.

При ОРЭМ и его вариантах МРТ выявляет небольшие многоочаговые гиперинтенсивные в Т2-режиме изменения, но возможны и крупные лобарные объемные очаги, вовлекающие серое вещество. В то же время при ОРЭМ, как правило, отсутствуют характерные для РС очаги в перивентрикулярном белом веществе или мозолистом теле.

Оптикомиелит. Оптикомиелит, известный также как болезнь Девика, — вариант РС со своеобразными клиническими и патоморфологическими изменениями. Клиническая картина включает проявления острого или подострого неврита зрительного нерва и тяжелого поперечного миелита. Интервал между утратой зрения и поражением спинного мозга обычно составляет не более 2 лет, но может быть и более продолжительным. Патоморфологические изменения ограничены демиелинизацией в зрительных нервах и тяжелым некрозом, который может вовлекать большую часть спинного мозга. В головном мозге (за исключением зрительных нервов и хиазмы) изменения отсутствуют. При исследовании ЦСЖ выявляется нормальное давление, переменный плеоцитоз до нескольких сотен лейкоцитов с преобладанием нейтрофилов и повышенным уровнем белка. Олигоклональные антитела и признаки повышенного синтеза IgG в ЦСЖ обычно отсутствуют. Заболевание может быть монофазным или мультифазным. Имеются сообщения, что оптикомиелит может возникать и в рамках ОРЭМ, а также при системной красной волчанке, смешанном заболевании соединительной ткани, туберкулезе. Болезнь Девика чаще наблюдается в Японии и, по-видимому, имеет своеобразные иммуногенетические характеристики. Прогноз восстановления неврологических функций плохой. Предпринимались попытки лечения различными средствами (алкилирующими препаратами, в том числе циклофосфамидом, кортикотропином, глюкокортикоидами, плазмаферезом) — с переменным успехом.

Хотя целый ряд системных воспалительных заболеваний могут вызывать поражение белого вещества, неврологические симптомы в этих случаях редко бывают их единственным или дебютным проявлением. Подобные состояния обычно распознают по наличию соматических симптомов. Поражение ЦНС при системной красной волчанке может проявляться инфарктами или кровоизлияниями в результате тромбоза или васкулита. Психотические нарушения, эпилептические припадки, спутанность сознания или сомноленция могут возникать первично либо как осложнение инфекций или недостаточности других органов. Миелит, иногда с со-

Таблица 12.12. Состояния, которые могут быть ошибочно приняты за рассеянный склероз

I. Многоочаговые поражения, часто с рецидивирующим/ремиттирующим течением	Ограничительные признаки
Васкулиты	
<i>Системная красная волчанка</i>	Клинические признаки СКВ. Возможны оптикомиелит (см. текст), положительный тест на олигоклональные антитела в ЦСЖ
<i>Антифосфолипидный синдром</i>	Ретикулярное ливедо, признаки гиперкоагуляции (выкидыши, тромбоз глубоких вен). Антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт, ложно положительные нетрепонемные реакции на сифилис. Поражение как серого, так и белого вещества мозга, ишемические инсульты и кровоизлияния
<i>Синдром Шегрена</i>	Сухой синдром. Анти-Ro (SS-A) -, La (SS-B) -антитела
<i>Болезнь Бехчета</i>	Рецидивирующий иридоциклит, увеит, оральные и генитальные язвы. Менингоэнцефалит. Поражение отводящего нерва. Наиболее распространен в Японии, на Ближнем Востоке, в Средиземноморье. Мужчины страдают чаще, чем женщины
<i>Саркоидоз</i>	Поражение черепных нервов. Энцефалопатия, объемные поражения, гидроцефалия, менингит, гипоталамо-гипофизарная дисфункция, эпилептические припадки, увеит. Поражение периферических нервов и мышц. Поражение легких, лихорадка, снижение веса, положительный тест на олигоклональные антитела в ЦСЖ. Повышенный уровень ангиотензин-превращающего фермента, кальция, поликлональная гаммопатия
Цереброваскулярные заболевания	
<i>Моя-моя и другие внутричерепные окклюзирующие поражения</i>	Локализация очагов соответствует зонам васкуляризации. Признаки поражения серого вещества головного мозга (афазия, ограничения полей зрения), инсультподобное появление симптомов. Вновь возникающая артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска (например, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение)
Спирохетозные инфекции	
<i>Менингovasкулярный сифилис</i>	Менингит, поражение черепных нервов, деменция, вегетативная дисфункция, спинная сухотка. Положительные трепонемные или нетрепонемные серологические реакции на сифилис. Факторы риска (например, ВИЧ-инфицированность)
<i>Нейроборрелиоз</i>	Менингит, краниальные и периферические невропатии, деменция. Хроническая мигрирующая эритема, мигрирующий артрит. Положительный тест на олигоклональные антитела. Положительные тесты на <i>Borrelia burgdorferi</i> при исследовании сыворотки и ЦСЖ (например, посев, выявление антител, ПЦР)
Другие	
<i>Паранеопластический синдром</i>	
<i>Мигрирующий сенсорный неврит</i>	
<i>Вартенберга</i>	
<i>Системный гистиоцитоз X</i>	

Продолжение на следующей странице

Продолжение табл. 12.12

II. Симметричные симптомы, прогрессирующее течение	Отличительные признаки
<p>Мультисистемные дегенерации</p> <p><i>Наследственные спиноцереbellарные атаксии, оливопонтocerebellарная атрофия, болезнь Мачадо—Джозефа</i></p> <p><i>Семейная спастическая паралегия</i></p> <p>Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга (B_{12}-дефицитное состояние)</p> <p>Инфекционные миелопатии (миелиты), вызванные цитомегаловирусом, варицелла-зостерным вирусом, вирусом простого герпеса, человеческим Т-лимфотропным вирусом I типа — HTLV-I (тропический спастический парализ)</p> <p>Первичный боковой склероз</p> <p>Дисмиелинизирующие заболевания с началом в зрелом возрасте (метахроматическая лейкодистрофия — МЛД, адренолейкодистрофия — АДЛ, адреномиелоневропатия)</p>	<p>Наследование по аутосомно-доминантному или рецессивному типу. Пирамидные знаки, мозжечковая атаксия. Дистония, спинальная, стволовая, мозжечковая атрофия. В ЦСЖ отсутствуют олигоклональные антитела или повышенный уровень IgG</p> <p>Сенситивная атаксия, спастический парализ при наличии или отсутствии коленных и ахилловых рефлексов. Парестезии в конечностях. Когнитивные нарушения. Расстройства зрения. Снижение содержания в крови витамина B_{12}, снижение кислотности желудка, макроцитарная анемия. Тест Шиллинга на всасывание B_{12}</p> <p>Менингоэнцефалит. Плеоцитоз в ЦСЖ. Развитие после острого вирусного заболевания. Патоморфологически выявляется спектр изменений от отека до некротизирующего миелита. Увеличение титра антител в период реконвалесценции по сравнению с острым периодом, положительный тест на антитела к HTLV-I. Обнаружение ДНК возбудителя с помощью ПЦР. Наличие в ЦСЖ олигоклональных антител</p> <p>Спастический тетрапарез, псевдобульбарный синдром с дизартрией и аффективной лабильностью, сохранность чувствительности. Начало на 5—6-м десятилетиях жизни</p> <p>Вовлечение периферических нервов. Наследование по аутосомно-рецессивному или X-сцепленному рецессивному типу (носители могут быть асимптомными).</p> <p>МЛД — изменения личности и деменция могут быть начальными проявлениями заболевания; снижена активность арилсульфатазы А</p> <p>АДЛ — недостаточность надпочечников, спастический парализ, повышен уровень жирных кислот с очень длинной цепью</p>
Спондилогенная миелопатия	
III. Одиночные очаги, часто с рецидивирующим/ремиттирующим течением	Отличительные признаки
Опухоли спинного мозга	<p>Менингиома (большого затылочного отверстия), шванномы (экстрадуральные, по типу песочных часов), липомы (сочетаются со спинальными дизрафическими признаками), хордомы (основной кости, крестцово-копчиковой области), астроцитомы (веретенообразное утолщение спинного мозга), метастазы, эпендимомы (конечной нити, конского хвоста). Симптомы переменны: симптом Лермитта, признаки поражения позвонков, проводниковые знаки, уровень расстройства чувствительности</p>
Первичная лимфома ЦНС	<p>Локализация: большие полушария (нередко перивентрикулярно), мозжечок, ствол. Одиночные или множественные очаги. Изменения поведения и личности. Признаки повышения внутричерепного давления. Иммунодефицит (ВИЧ-инфекция, синдром Вискотта — Олдрича, атаксия — телангиоэктазия) или иммуносупрессия (например, после пересадки почки)</p>

Окончание табл. 12.12

III. Одиночные очаги, часто с рецидивирующим/ремиттирующим течением	Отличительные признаки
Артериовенозные мальформации спинного мозга (спинальные дуральные фистулы, кавернозные мальформации)	<i>Дуральные фистулы локализуются в нижнегрудном и поясничном отделах, иногда интракраниально. Начало в среднем или пожилом возрасте; у мужчин чаще, чем у женщин. Симптомы усугубляются при физической активности или венозном тромбозе. Боль и прогрессирующий спастический нижний парапарез. Диагноз подтверждается МРТ, миелографией, спинальной ангиографией</i>
Аномалии Арнольда—Киари	
Сирингомиелия	<i>Диссоциированное расстройство чувствительности с нарушением температурной и болевой чувствительности с распределением по типу «куртки» или «капюшона»</i>
Арахноидальная киста	<i>Возможны периоды ухудшения с последующим улучшением</i>

путствующим поражением зрительных нервов (что напоминает синдром Девика) также может быть связан с СКВ, как и наличие олигоклональных антител в ЦСЖ. Олигоклональные антитела в ЦСЖ выявляются также при саркоидозе и болезни Бехчета. С другой стороны, антинуклеарные антитела, характерные для СКВ, обнаруживаются примерно у трети больных с РС.

Нейроборрелиоз. Нейроборрелиоз — поражение нервной системы при лаймской болезни, возбудителем которой является *Borrelia burgdorferi*. Нейроборрелиоз может проявляться менингитом, энцефаломиелитом, периферической невропатией. Энцефаломиелит — редкое осложнение боррелиоза, возникающее менее чем у 0,1% больных (Halperin et al., 1996). В эндемичных по лаймской болезни зонах больных с типичными клиническими и лабораторными проявлениями РС, но не имеющих объективных признаков, подтверждающих боррелиозное поражение ЦНС, иногда ошибочно лечат длительными курсами антибиотиков. Боррелиозный энцефаломиелит обычно проявляется нарушением памяти и других когнитивных функций, хотя сообщалось и о случаях многоочагового поражения, преимущественно вовлекающего белое вещество ЦНС. В ЦСЖ могут выявляться олигоклональные антитела. Объективные признаки нейроборрелиоза включают интратекальную продукцию специфических антител, положительные результаты посева ЦСЖ, а также выявление ДНК *B. burgdorferi* с помощью полимеразной цепной реакции.

Тропический спастический парапарез (ТСП) и ВИЧ-ассоциированная миелопатия (ВАМ) — термины для обозначения хронического демиелинизирующего воспалительного поражения спинного мозга, вызываемого ретровирусом — человеческим Т-клеточным лимфотропным вирусом I типа (human T-cell lymphotropic virus — HTLV-I). Вирус эндемичен для некоторых областей Японии, Вост-Индии и Южной Америки. По ряду признаков ТСП и ВАМ напоминают РС, в том числе по наличию в ЦСЖ олигоклональных антител и повышенного уровня IgG, изменениям белого вещества при МРТ головного мозга, реакции (как правило, частичной) на иммунотерапию. Однако ТСП и ВАМ можно дифференцировать от РС по наличию антител к HTLV-I либо путем выявления ДНК HTLV-I с помощью полимеразной цепной реакции, а также по поражению периферических нервов, наличию в сыворотке олигоклональных антител, наличию многоядерных лимфоцитов в ЦСЖ и крови, положительным серологическим тестам на сифилис, сухому синдрому или легочному лимфоцитарному альвеолиту.

Течение и естественное развитие заболевания

Выделены несколько различных вариантов течения, в соответствии с которыми заболевание классифицируют на отдельные формы (рис. 12.16). Различные формы

образуют своего рода клинический спектр, который, с одной стороны, представлен повторяющимися обострениями с полными или почти полными ремиссиями, а с другой — неуклонным неремиттирующим прогрессированием неврологических нарушений. Эти две формы обозначаются соответственно как ремиттирующая (рецидивирующе-ремиттирующая) и первично прогрессирующая. Последнюю следует отличать от вторично прогрессирующей формы, которая развивается у больных с ремиттирующим течением, а также от прогрессивно-рецидивирующей формы, для которой с самого начала характерно неуклонное прогрессирование с нечастыми обострениями. Термин «доброкачественный РС» исключен из новой классификации.

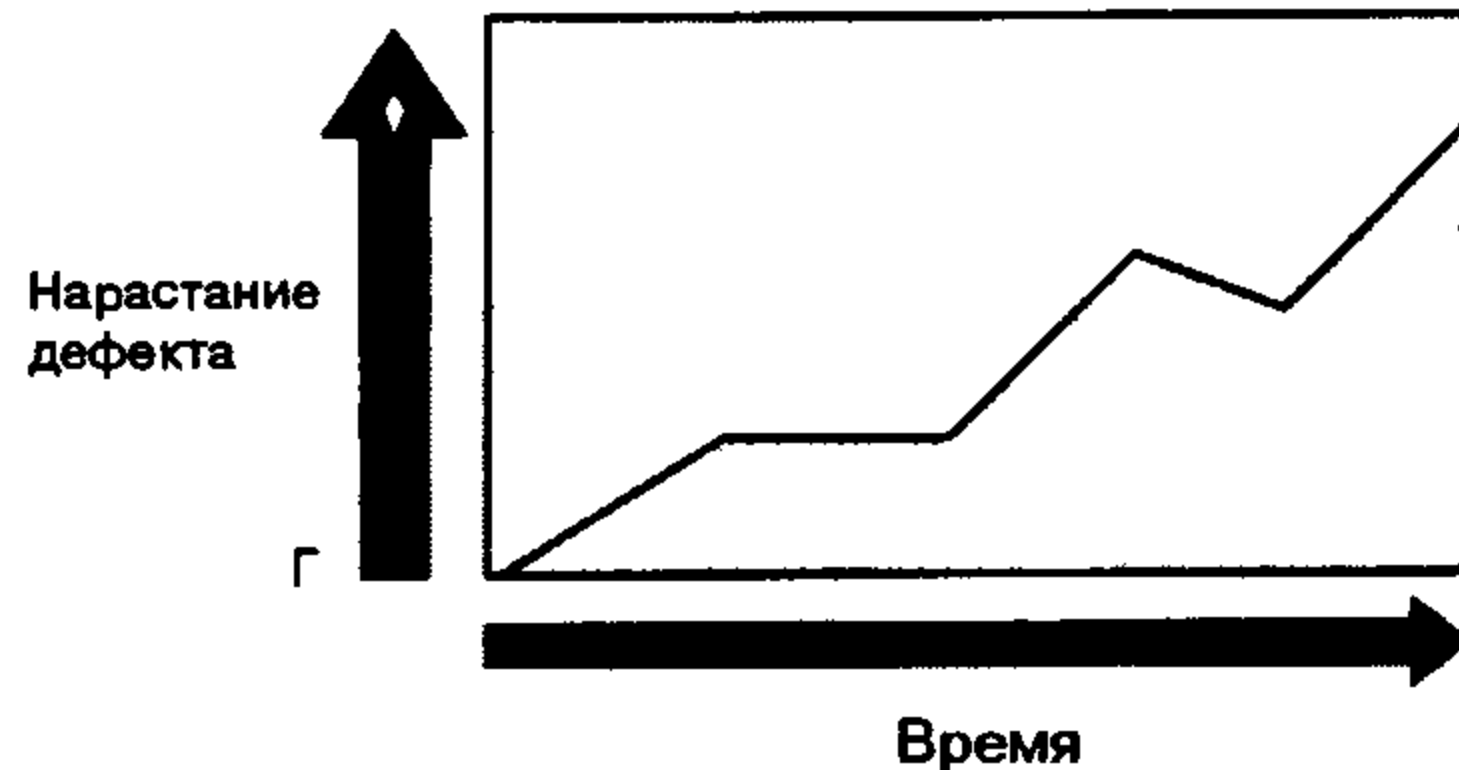
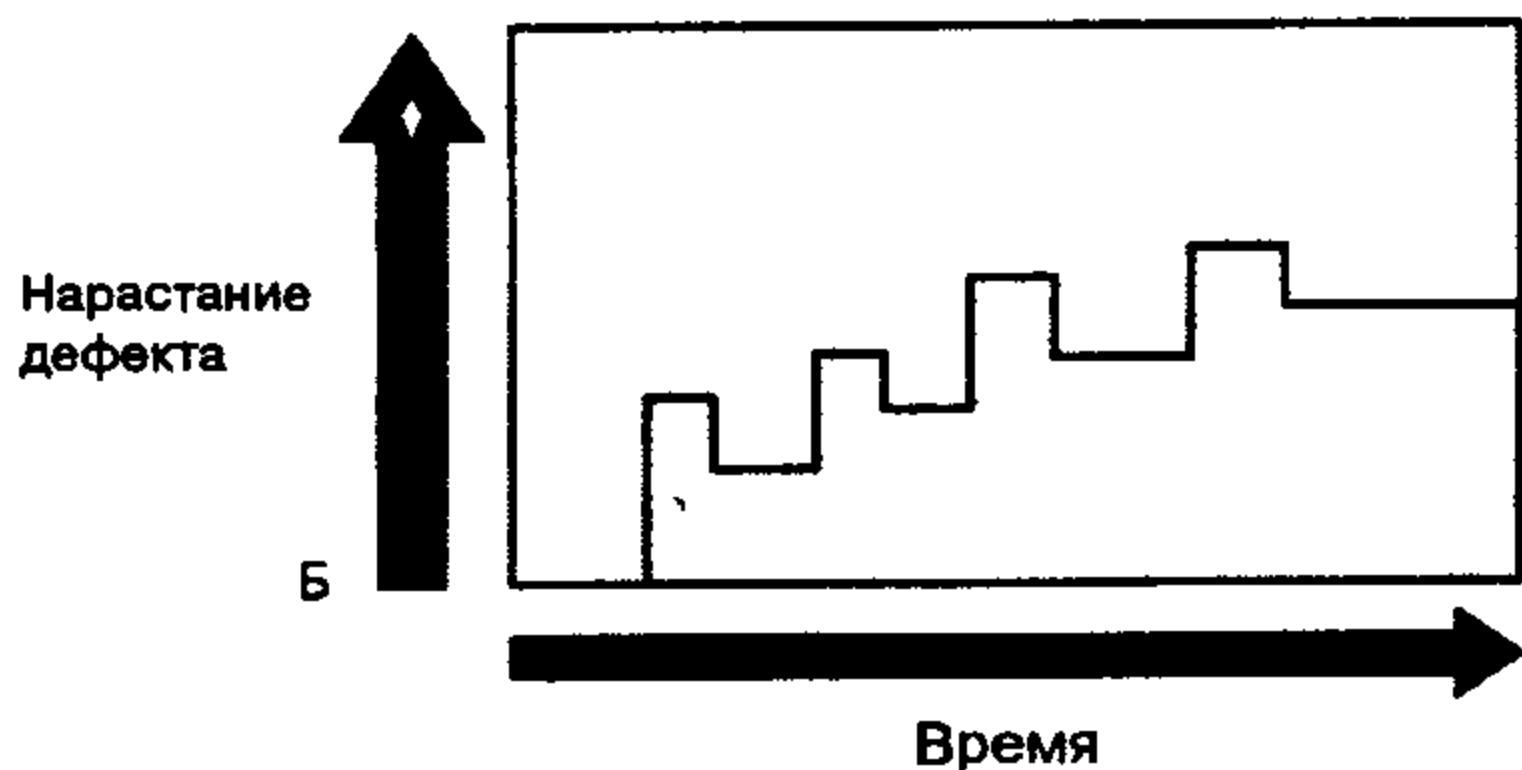
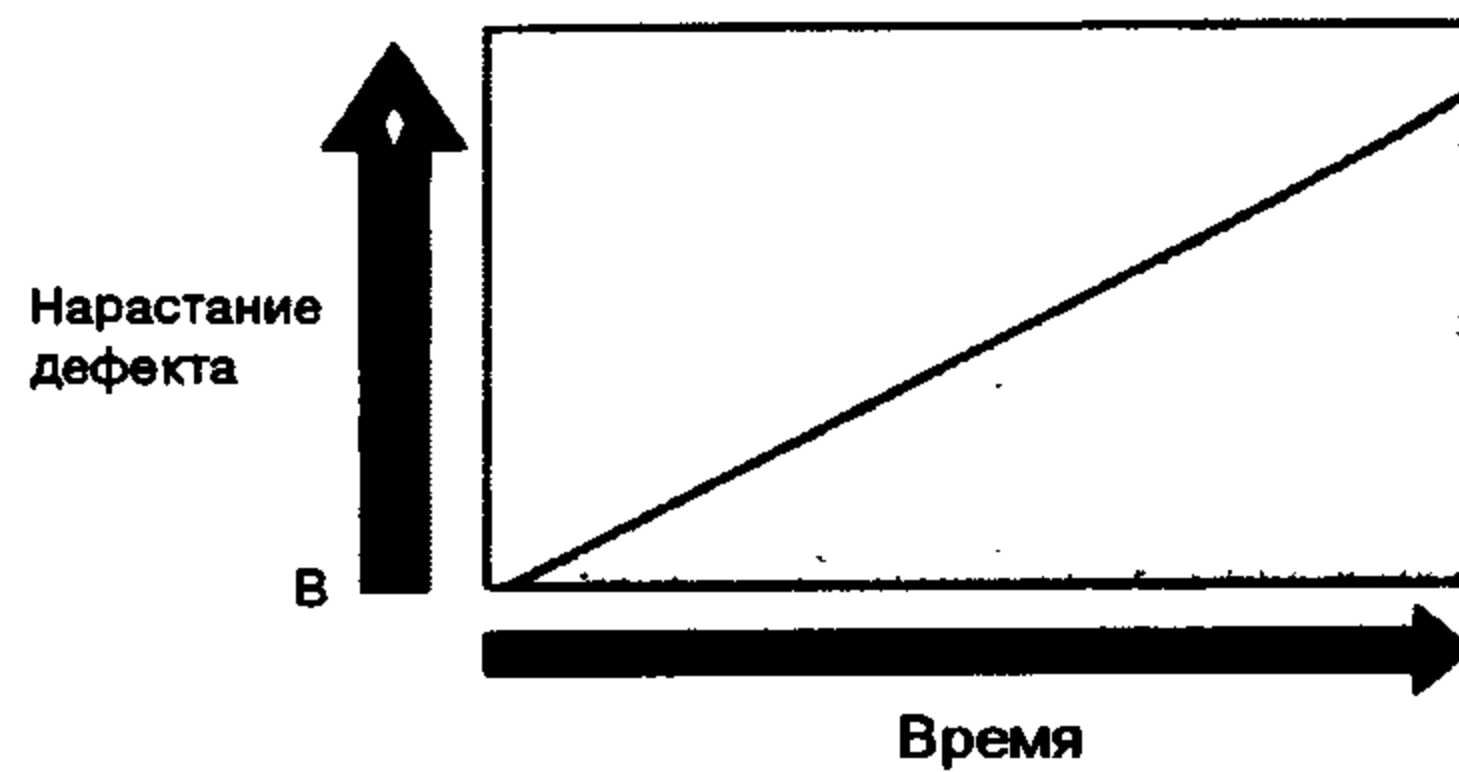
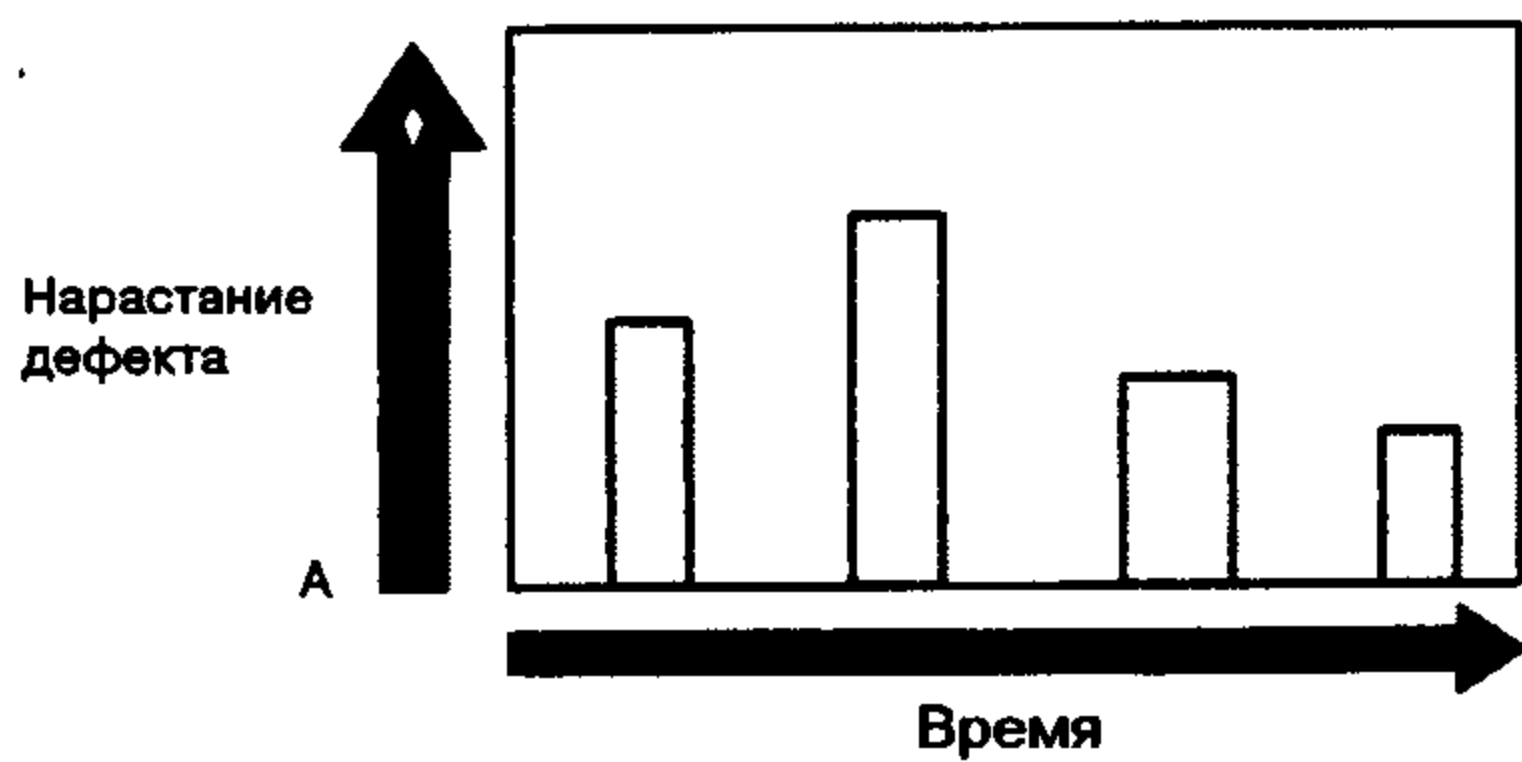
На характер течения влияет возраст начала заболевания и характер его начальных проявлений. Ремиттирующее течение чаще отмечается у женщин, при начале заболевания в более раннем возрасте с нарушения чувствительности или неврита зрительного нерва. Прогрессирующее течение чаще отмечается у мужчин, при позднем начале заболевания (на 5–6-м десятилетиях жизни) с постепенно развивающихся параличей (Weinshenker et al., 1989).

Прогноз. При обследовании 1099 больных отмечено, что 51% из них сохраняет способность к самостоятельному передвижению (Weinshenker et al., 1989). В этом исследовании 66% больных имели ремиттирующее течение в начале заболевания, тогда как 34% имели тенденцию к прогрессированию. Частота трансформации ремиттирующего течения во вторично прогрессирующее в первые 5 лет после установления диагноза составила 12%. В течение 10 лет подобная трансформация отмечена у 41% больных, в течение 25 лет — у 66% больных.

В других исследованиях отмечена тенденция к неуклонному, хотя и медленному, прогрессированию, при этом доля больных с легкой выраженностью заболевания со временем снижалась. В исследовании Weinshenker et al. (1989) было отмечено, что в среднем по группе от момента установления диагноза до момента, когда передвижение больного становится невозможным без некоторой посторонней помощи, проходит 15 лет, однако у больных с прогрессирующим течением этот период составил в среднем 4,5 года. Сходные данные были получены при наблюдении за 308 больными с ремиттирующим течением заболевания в течение 25 лет (Runmarker, Anderson, 1993) (рис. 12.17). В обоих исследованиях было отмечено, что женский пол и раннее начало заболевания являются благоприятными прогностическими признаками, также как и начало заболевания с сенсорных расстройств (включая неврит зрительного нерва) с последующим полным восстановлением, редкость обострений в первые годы болезни, минимальное ограничение функций после первых 5 лет болезни (Runmarker, Anderson, 1993, Weinshenker et al., 1991).

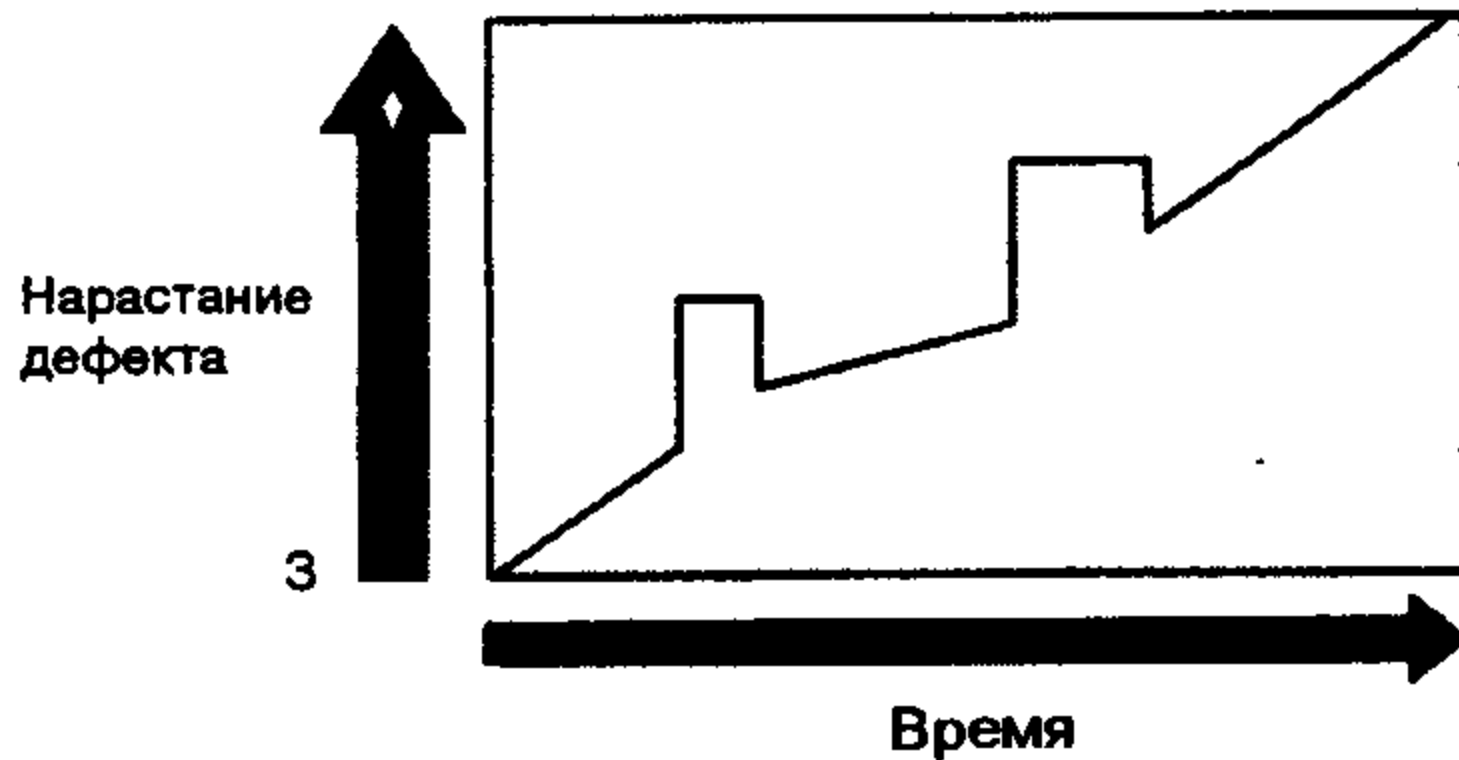
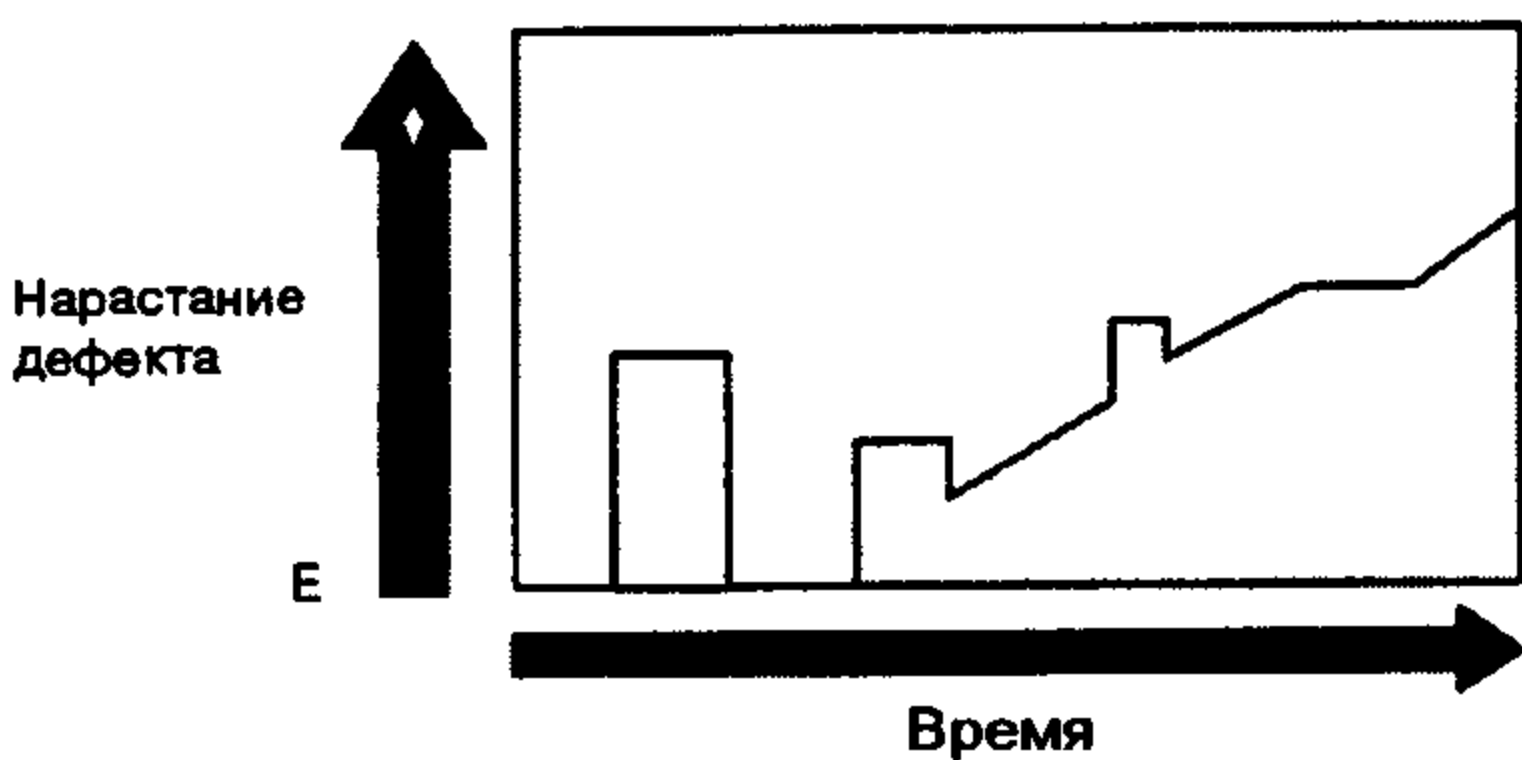
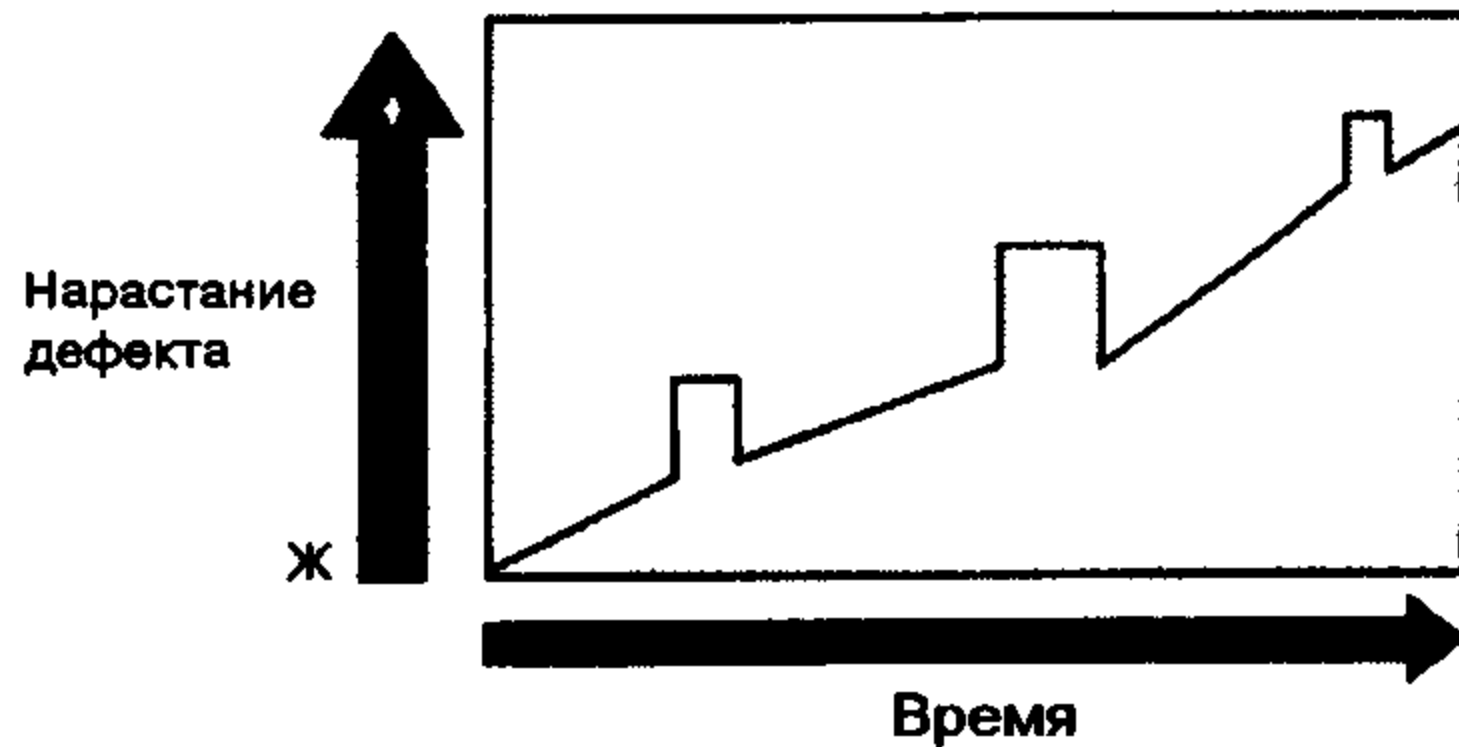
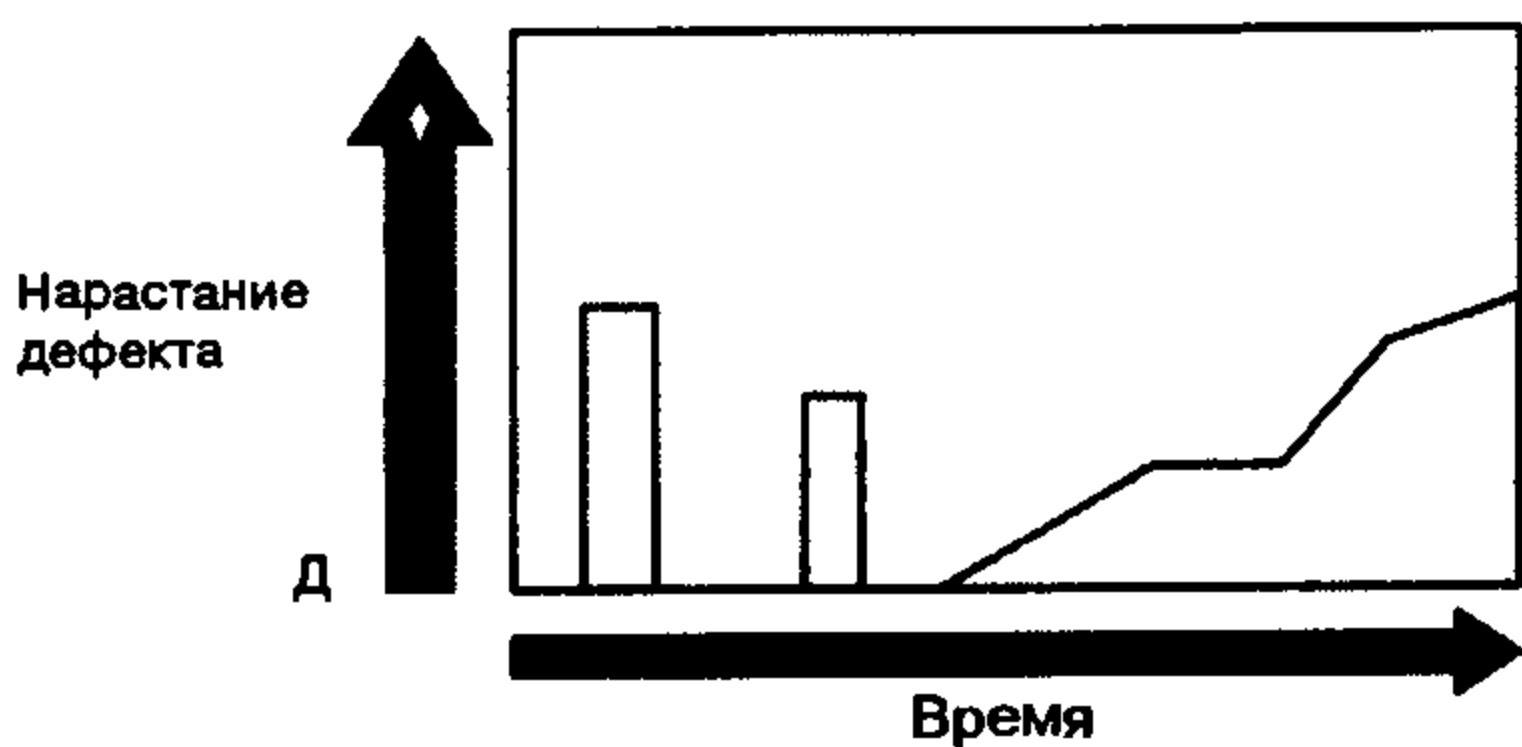
Биологические факторы, определяющие вариабельность возраста начала заболевания и трансформацию ремиттирующего течения в прогрессирующее, находятся в центре внимания научных исследований. Их выявление позволит более рационально планировать лечение у конкретных пациентов.

МРТ-исследования. Исследование МРТ в динамике позволяет углубить понимание патогенеза РС и течения заболевания. Хотя в поперечных исследованиях связь между объемом очагов, измеренных с помощью МРТ, и степенью функциональных нарушений оказывается вариабельной, в проспективных исследованиях увеличение объема пораженной ткани сопровождается нарастанием функционального дефекта (The INFB Multiple Sclerosis Study Group, 1995). Кроме того, установлена связь между клинической активностью заболевания и появлением новых активных очагов, выявляющихся с помощью контрастирования гадолинием на T1-взвешенных изображениях. Размеры очагов обычно увеличиваются в течение 2–4 недель, а затем уменьшаются на протяжении 6 недель. Клиническую значимость имеют очаги, которые одновремен-



Ремиттирующий (рецидивирующий) РС характеризуется четко очерченными обострениями с полным восстановлением (А) или частичным восстановлением с формированием остаточного дефекта (Б). В период между обострениями заболевание не прогрессирует

Первично прогрессирующий РС характеризуется нарастанием функционального дефекта с самого начала заболевания без стабилизации или ремиссий (В) или с переходящей стабилизацией или временным легким улучшением (Г).



Вторично прогрессирующий РС с первоначально ремиттирующим течением, сменяющимся прогрессированием с переменной скоростью (Д), на фоне которого могут отмечаться эпизодические обострения и минимальные ремиссии (Е)

Прогрессирующе-рецидивирующий РС характеризуется прогрессированием с самого начала заболевания, но с четкими периодами обострений, завершающимися полным (Ж) или неполным (З) восстановлением.

Рис. 12.16. Четыре варианта течения РС (по Lublin, Reingold, 1996)

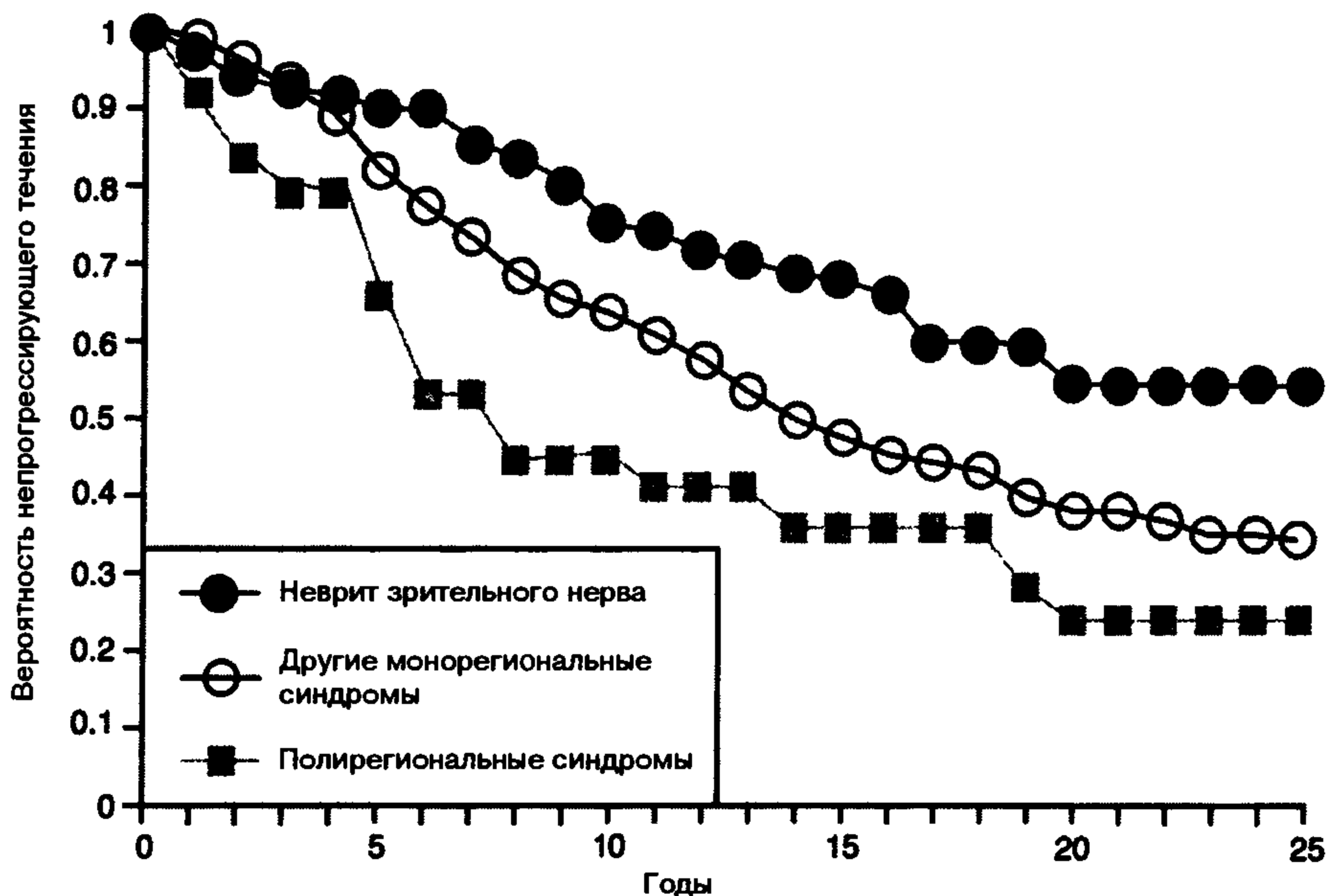


Рис. 12.17. Прогноз у больных с первой атакой демиелинизирующего заболевания, включая возможный РС (по В. Runmarker, О. Anderson, 1993).

График отображает вероятность развития прогрессирующего течения в течение последующей жизни больного (конечная точка — момент начала прогрессирующего течения). Проводится сравнение вероятности прогрессирующего течения у больных с невритом зрительного нерва, другими монорегиональными синдромами и полирегиональными синдромами.

но гиперинтенсивны на Т2-взвешенных изображениях и гипоинтенсивны на Т1-взвешенных изображениях. Эти очаги соответствуют зонам глиоза, более тяжелой демиелинизации или более значительной аксональной дегенерации.

Исследование МРТ в динамике у больных с ремиттирующим течением выявляют новые активные очаги из месяца в месяц и увеличение со временем общего объема пораженного белого вещества, даже в отсутствие клинических признаков прогрессирования. Предполагают, что трансформация ремиттирующего течения во вторично прогрессирующее связано с накоплением подобных очагов демиелинизации.

Другой важный показатель — степень вовлечения спинного мозга. У больных с поражением спинного мозга степень функционального дефекта оказывается выше. При исследовании МРТ в динамике у больных с ремиттирующим и вторично прогрессирующим течением отмечается сопоставимая скорость увеличения объема поражения. В то же время при первично прогрессирующем течении объем поражения мозговой ткани, как правило, ниже, чем при вторично прогрессирующем течении, а очаги в меньшей степени контрастируются гадолинием.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Для лечения РС используют препараты с противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. Цель иммунотерапии при РС заключается в улучшении исхода

обострений, уменьшении риска повторных обострений, предупреждении или замедлении прогрессирования заболевания. Глюкокортикоиды и препараты адренокортикотропного гормона имеют наиболее длительную историю применения и наиболее широко применяются в лечении РС. В настоящее время предпочтение отдается внутривенному введению высоких доз метилпреднизолона, которые при обострении ускоряют восстановление и улучшают функциональное состояние в краткосрочной перспективе. Однако ни эта методика, ни длительное применение глюкокортикоидов внутрь не улучшают функционального состояния в долгосрочной перспективе, хотя у очень небольшой части больных формируется стероидная зависимость, и при попытке отменить глюкокортикоиды возникает обострение.

В последние годы появились новые иммуномодуляторные средства для лечения РС. К числу неселективных средств относится противовирусный цитокин ИНФβ. В настоящее время 2 препарата ИНФβ разрешены к применению при рассеянном склерозе — ИНФβ1b и ИНФβ1a. Более специфический подход к лечению РС основан на применении глатирамера ацетата.

Определение эффективности лекарственных препаратов при РС основывается главным образом на данных неврологического осмотра, подкрепленных количественной нейровизуализационной оценкой количества очагов и их активности. Для оценки функционального дефекта чаще всего используют Шкалу функционального статуса Куртцке (Kurtzke Functional Status Scale -FSS) и Расширенную шкалу нарушения жизнедеятельности Куртцке (Kurtzke Extended Disability Status Scale — EDSS), созданные более 30 лет назад (табл. 12.13). Обе шкалы оценивают в баллах состояние неврологических функций, наиболее часто страдающих при РС.

Лечение обострений

Глюкокортикоиды и кортикотропин. В 1949 году Филипп Генч (P. Hench) сообщил об улучшении у 14 больных с ревматоидным артритом при применении соединения Е (кортизона) и кортикотропина. За открытие клинически значимого противовоспалительного эффекта стероидов доктор Генч и два биохимика Э.К. Кендалл (E. C. Kendall) и Т. Ричстейн (T. Reichstein) были удостоены Нобелевской премии в области медицины и физиологии. Следствием явилось широкое применение этих препаратов в лечении аутоиммунных заболеваний и воспалительных состояний. Первое сообщение о применении этих средств при РС относится к 1950 году, когда у небольшой группы

Таблица 12.13. Расширенная шкала нарушения жизнедеятельности Куртцке (Kurtzke Extended Disability Status Scale — EDSS)

0	— нормальный неврологический статус
1–2,5	— минимальный дефект в одной или нескольких функциональных системах (например, пирамидной, стволовой, сенсорной, церебральной/психической, мозжечковой, кишечной и мочеиспускательной, зрительной, других)
3–4,5	— умеренный или выраженный дефект в одной или нескольких функциональных системах, но способен к самостоятельному передвижению по крайней мере в пределах 300 м
5–5,5	— выраженный дефект в одной или нескольких функциональных системах; способен к передвижению без дополнительной опоры в пределах как минимум 100 м.
6	— необходима односторонняя поддержка (например, костыль или трость для ходьбы в пределах как минимум 100 м)
6,5	— необходима двухсторонняя поддержка (например, ходунки, два костыля или две трости для ходьбы в пределах как минимум 20 м)
7–7,5	— прикован к инвалидной коляске
8–8,5	— прикован к постели
10	— смерть вследствие РС

больных по открытой методике был применен адренокортикотропный гормон (АКТГ). Хотя в этих исследованиях не удалось доказать эффективность АКТГ, состояние больных на фоне лечения улучшилось. Однако другие неконтролируемые исследования АКТГ показали, что он не оказывает существенного влияния на хроническое течение заболевания, хотя и приносит некоторую пользу, уменьшая выраженность обострений. Аналогичным образом, испытания АКТГ при неврите зрительного нерва выявили существенное улучшение в скорости и полноте восстановления зрительной функции в течение первого месяца лечения, но отсутствие различий между группами спустя 1 год (Myers, 1992). Хотя в нескольких исследованиях, использовавших преднизолон внутрь, сообщалось об аналогичном улучшении функции после обострения, длительное применение стероидов внутрь до 2 лет не оказало влияния на прогрессирование неврологического дефекта.

В начале 1980-х годов опубликованы сообщения как об открытых, так и об слепых исследованиях, которые показали, что внутривенно вводимый преднизолон улучшает в краткосрочной перспективе состояние больных с ремиттирующим РС. В рандомизированных исследованиях, сравнивавших АКТГ с внутривенным метилпреднизолоном, было показано, что последний не уступает по эффективности АКТГ, но вызывает меньше побочных эффектов. Начальная доза внутривенного метилпреднизолона варьировала от 20 мг/кг/сут в течение 3 дней до 1 г в течение 7 дней. В результате этих сообщений интерес к глюкокортикоидной терапии вновь вырос, так как короткий курс внутривенного введения метилпреднизолона был более удобным для пациента и вызывал меньше побочных эффектов, чем лечение АКТГ.

Рекомендуемая доза метилпреднизолона для внутривенного введения варьирует от 500 до 1500 мг в день. Ее вводят ежедневно однократно или дробно на протяжении 3–10 дней (Myers, 1992). Продолжительность терапии может быть укорочена при быстрой реакции или увеличена при отсутствии улучшения.

Риск осложнений при коротких курсах внутривенного метилпреднизолона минимален. Изредка возникают нарушения сердечного ритма, анафилактические реакции и эпилептические припадки. Риск этих побочных эффектов можно свести к минимуму, если проводить инфузию препарата в течение 2–3 часов. Первый курс желательно провести в условиях стационара под наблюдением опытных медицинских работников. Другие осложнения, связанные с введением этого препарата, — малые инфекции (инфекции мочевых путей, оральная или вагинальная кандидоз), гипергликемия, желудочно-кишечные расстройства (диспепсия, гастрит, обострение язвенной болезни, острый панкреатит), психические расстройства (депрессия, эйфория, эмоциональная лабильность), гиперемия лица, нарушение вкуса, инсомния, легкое увеличение массы тела, парестезии, появление угревой сыпи. Хорошо известен также синдром отмены стероидов, возникающий при внезапном прекращении введения высоких доз гормонов и проявляющийся миалгиями, артралгиями, утомляемостью, лихорадкой. Его можно свести к минимуму путем постепенной отмены глюкокортикоидов с помощью преднизона внутрь начиная с дозы 1 мг/кг/сут. Вместо преднизона можно использовать и нестероидные противовоспалительные препараты, например, ибупрофен.

Введение высоких доз глюкокортикоидов уменьшает количество очагов на МРТ, накапливающих гадолиний, вероятно за счет восстановления целостности гематоэнцефалического барьера. Целый ряд фармакологических свойств глюкокортикоидов могут способствовать этим эффектам. Так, глюкокортикоиды противодействуют вазодилатации, тормозя продукции ее медиаторов, включая оксид азота. Иммуносупрессивное действие глюкокортикоидов может уменьшать проникновение воспалительных клеток в перивенулярные пространства головного мозга. Кроме того, глюкокортикоиды тормозят продукцию провоспалительных цитокинов, уменьшают экспрессию маркеров

активации на иммунологических и эндотелиальных клетках, снижают продукцию антител. Они также тормозят активность Т-лимфоцитов и макрофагов и уменьшают экспрессию IL-1, -2, -3, -4, -6, -10, TNF α и ИИФ γ . Глюкокортикоиды также тормозят экспрессию рецепторов IL-2 и, соответственно, передачу сигнала, а также экспрессию молекул ГКГ класса II на макрофагах. Кроме того, на фоне применения этих средств в большей степени ослабляется функция CD4-лимфоцитов, чем CD8-лимфоцитов. В то же время глюкокортикоиды не оказывают какого-либо постоянного влияния на иммунные показатели при РС. У большинства больных на фоне лечения не изменяется показатель олигоклональных антител, а временное уменьшение синтеза IgG в ЦСЖ не коррелирует с клиническим улучшением.

Отделить иммуносупрессивный эффект от непосредственного противовоспалительного эффекта глюкокортикоидов при РС трудно. Однако весьма примечательны результаты исследования эффективности глюкокортикоидов при неврите зрительного нерва (Beck et al., 1992), которое показало, что высокие дозы метилпреднизолона (в отличие от плацебо или преднизона, принимаемого внутрь) снижают риск повторного эпизода демиелинизации в течение 2 лет.

В исследовании Beck et al (1992) 457 больных рандомизировали на 3 группы: одной вводили метилпреднизолон в/в в дозе 1 г/сут на протяжении 3 дней с последующим переходом на преднизон внутрь в дозе 1 мг/кг/сут в течение 11 дней. Второй группе был назначен преднизон внутрь в дозе 1 мг/кг/сут в течение 14 дней, а третьей на этот же срок было назначено плацебо. На 15-й день проводили оценку степени восстановления зрительных функций, при этом состояние полей зрения и контрастная чувствительность (но не острота зрения) были лучше в группе больных, которым в/в вводили метилпреднизолон, чем в двух других группах. К 6-му месяцу после лечения сохранялось легкое, но клинически значимое улучшение по изучаемым показателям. После 2 лет наблюдения выяснилось, что частота рецидивов при неврите зрительного нерва была существенно выше у больных, принимавших преднизон (27%), чем у больных, которым вводился метилпреднизолон (13%) или плацебо (15%). Из числа больных, не удовлетворявших критериям достоверного или вероятного РС при включении в исследование, у 13% (50 из 389) в течение 2 лет возникло второе обострение, позволявшее диагностировать это заболевание. Риск был выше в тех случаях, когда МРТ на момент включения выявляла по меньшей мере два очага с типичными для РС размерами и локализацией. В этой группе риск повторной атаки был существенно ниже при внутривенном введении метилпреднизолона (16%) по сравнению с преднизолоном (32%) или плацебо (36%). Однако эффект внутривенно введенного метилпреднизолона, заключающийся в замедлении развития клинически достоверного РС, не сохранялся на 3-м и 4-м году после лечения.

Основываясь на этих результатах, внутривенное введение высоких доз метилпреднизолона можно рекомендовать для лечения обострений неврита зрительного нерва при наличии патологических изменений на МРТ, если не для увеличения скорости восстановления, то для того, чтобы отсрочить развитие клинически достоверного РС.

Но в последующих исследованиях сравнение назначаемых внутрь глюкокортикоидов (преднизона и метилпреднизолона) со стандартными дозами метилпреднизолона, вводимыми внутривенно, при лечении обострения, не выявило преимуществ внутривенно вводимых высоких доз метилпреднизолона. Однако к результатам этого исследования следует относиться критически, поскольку применялись неэквивалентные дозы, отсутствовала контрольная группа, не было выявлено улучшения на фоне внутривенной терапии, которое было продемонстрировано в других исследованиях. Более того, для оценки эффекта не привлекалась МРТ. Следовательно, необходимы более убедительные клинические испытания, которые бы включали оценку состояния гематоэнцефалического барьера (в том числе с помощью МРТ), — с тем, чтобы оценить целесообразность внутривенного введения глюкокортикоидов.

Хроническая иммуносупрессия

Иммуносупрессия циклофосфамидом. Цитотоксические препараты используются для индукции длительной ремиссии у больных с быстро прогрессирующим РС. Лучше всего изучена эффективность при РС циклофосфамида — алкилирующего препарата, разработанного более 40 лет назад для лечения онкологических заболеваний. Циклофосфамид оказывает дозозависимый цитотоксический эффект на лейкоциты и другие быстро делящиеся клетки. Первоначально численность лимфоцитов снижается больше, чем численность гранулоцитов, тогда как более высокие дозы влияют на оба типа клеток. В дозе менее 600 мг/м² число В-клеток уменьшается в большей степени, чем число Т-клеток, причем на CD8-лимфоциты препарат влияет в большей степени, чем на CD4-клетки. Более высокие дозы в равной степени влияют на оба типа Т-клеток. Временная стабилизация до 1 года у больных с быстро прогрессирующим заболеванием обеспечивается внутривенным введением высоких доз циклофосфамида (400–500 мг в день в течение 10–14 дней), при этом число лейкоцитов снижается на 900–2000 клеток в 1 мм³. В этих исследованиях не удалось сохранить слепой характер из-за неожиданного развития алопеции у больных, которым вводился циклофосфамид. Возобновление прогрессирования через 1 год отмечено у ²/₃ интенсивно леченых больных, что потребовало повторной индукции ремиссии с помощью высоких доз циклофосфамида или ежемесячного однократного («бустерного») введения в дозе 1 мг. Эта схема лечения была эффективнее у молодых лиц с более короткой продолжительностью заболевания. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании не удалось подтвердить эффективность индукции ремиссии циклофосфамидом (The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group, 1991).

Другие исследования подтвердили эффективность поддерживающих схем циклофосфамида, назначаемых первично или после индукционной схемы у больных с вторично прогрессирующим или ремиттирующим течением. Ежемесячное «бустерное» введение циклофосфамида после проведения индукционной схемы может значительно (до 2,5 лет) отсрочить момент появления резистентности к лечению у больных моложе 40 лет с вторично прогрессирующим РС (Weiner et al., 1993). Однако применение препарата существенно ограничено его побочными эффектами, включающими тошноту, рвоту, алопецию, геморрагический цистит. В настоящее время циклофосфамид применяют у небольшой части больных молодого возраста, способных к самостоятельному передвижению, у которых заболевание резистентно к другим методам лечения и продолжает прогрессировать.

Иммуносупрессия кладрибином. Кладрибин (2-хлордезоксиаденозин) — пуриновый аналог, резистентный к дезаминированию, осуществляемому аденозиндезаминазой. Кладрибин оказывает селективное токсическое действие на делящиеся и покоящиеся лимфоциты, влияя на шунтовой путь, преимущественно используемый этими клетками. Однократный курс лечения может индуцировать лимфопению, сохраняющуюся до 1 года. Хотя в одном из двойных слепых перекрестных исследований было показано, что после применения препарата происходит стабилизация состояния у больных с быстро прогрессирующим заболеванием, эти результаты не были воспроизведены у больных с первично или вторично прогрессирующим РС. Кладрибин способен угнетать функцию костного мозга, влияя на формирование всех элементов

крови. Существенное снижение численности лимфоцитов с маркерами CD3, CD4, CD8 и CD25 сохраняется в течение года после курса лечения. В настоящее время применение кладрибина остается экспериментальным методом лечения.

Иммуносупрессия митоксантроном. Митоксантрон — антраценедионовый противоопухолевый препарат, тормозящий синтез ДНК и РНК. Эффективность препарата исследована как при ремиттирующем, так и при вторично прогрессирующем РС, при этом опробованы дозы 12 мг/м² и 5 мг/м², вводимые внутривенно каждые 3 месяца в течение 2 лет. Результаты показывают, что в сравнении с плацебо более высокая доза митоксантрона приводит к существенному уменьшению частоты обострений и числа новых активных очагов на МРТ, а также снижает скорость накопления неврологического дефекта. В целом, митоксантрон хорошо переносится. Тем не менее, особую озабоченность вызывает его способность оказывать кардиотоксический эффект, из-за чего суммарную дозу митоксантрона, получаемую в течение жизни, рекомендуется ограничивать. В связи с этим постоянное ежеквартальное введение препарата в дозе 12 мг/м² может продолжаться не более 2—3 лет. В настоящее время препарат одобрен к применению у больных как с ремиттирующим РС (при наличии тенденции к прогрессированию и неэффективности иных средств), так и при вторично прогрессирующем РС.

Другие иммуносупрессивные средства

Необходимость длительной терапии РС заставляет исследовать и использовать другие иммуносупрессивные средства, которые были бы более безопасными при длительном введении. Поскольку в исследованиях было показано, что некоторые из этих средств оказывали частичный эффект и несколько замедляли прогрессирование заболевания, они по-прежнему используются у определенной части больных.

Азатиоприн. Азатиоприн — пуриновый антагонист, который превращается в свой активный метаболит 6-меркаптопурин в стенке кишечника, печени и эритроцитах. Препарат главным образом используют для предупреждения отторжения аллотрансплантата, для подавления реакции пересаженной ткани против хозяина, а также в лечении ревматоидного артрита, резистентного к другим методам лечения. 6-меркаптопурин тормозит активность ферментов, обеспечивающих продукцию пурина, что приводит к истощению клеточных запасов пурина и подавлению синтеза ДНК и РНК. В результате препарат оказывает отставленное токсическое действие на лейкоциты, которое относительно избирательно в отношении реплицирующихся клеток, реагирующих на антигены. При неврологических заболеваниях азатиоприн особенно широко используется при миастении и РС в дозах от 2,0 до 3,0 мг/кг/сут. Тем не менее, у больных с РС показан лишь ограниченный терапевтический эффект препарата. В 3-летнем двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group (1988), включавшем 354 больных, было показано, что на фоне лечения средняя оценка по EEDS снизилась на 0,62 балла, тогда как на фоне применения плацебо — на 0,8 балла. Некоторое уменьшение средней частоты обострений с 2,5 до 2,2 не было статистически достоверным. В другом исследовании было показано умеренное снижение частоты обострений, которое было более выражено на втором году лечения. Обширный метаанализ проведенных слепых исследований азатиоприна подтвердил небольшие различия в пользу больных, лечившихся азатиоприном, которые проявляются лишь на втором и третьем годах терапии.

При лечении азатиоприном существует минимальный долговременный риск, связанный с некоторым повышением вероятности развития онкологических заболеваний, однако он обнаруживается только в том случае, когда длительность лечения превышает 5 лет (Confavreux et al., 1996). Побочное действие на желудочно-кишечный тракт может привести к мукозиту, проявления которого (при их небольшой выраженности) можно ослабить путем снижения дозы или приема препарата во время еды.

Циклоспорин. Циклоспорин А выделен из почвенного грибка *Tolypocladium inflatum*. Он блокирует пролиферацию аутореактивных Т-лимфоцитов, оказывая тормозящее влияние на пути передачи сигналов, эффективен в предупреждении реакции отторжения трансплантата при пересадке органов и улучшает исходы трансплантации аллогенного костного мозга. Циклоспорин связывается с внутриклеточными иммунофилиновыми рецепторами и действует на кальневрин, серинтреонинфосфатазу. Введение циклоспорина больным с быстро прогрессирующим РС в дозах, достаточных для поддержания его концентрации в крови на уровне 310–430 нг/мл, в течение 2 лет привело к статистически достоверному, но умеренному уменьшению выраженности функционального дефекта и позволило отсрочить момент, когда больной оказывался прикованным к инвалидной коляске (The Multiple Sclerosis Study Group, 1990). Однако по ходу исследования из него выпало значительное количество больных, как из группы, принимавших циклоспорин (44%), так и из группы, принимавших плацебо (33%). Первоначальная доза составила 6 мг/кг/сут, в последующем ее корригировали таким образом, чтобы уровень креатинина в сыворотке не повышался более чем в 1,5 раза от исходного уровня. Нефротоксичность и артериальная гипертензия — два наиболее частых осложнения, которые требовали отмены препарата. В другом 2-летнем рандомизированном двойном слепом исследовании был показан благоприятный эффект препарата на скорость прогрессирования РС, частоту его обострений и тяжесть функционального дефекта. В целом, применением циклоспорина при РС ограничено из-за невысокой эффективности, нефротоксичности и возможности других побочных эффектов, связанных с длительным применением препарата.

Метотрексат. Прием внутрь малых доз метотрексата зарекомендовал себя как эффективный, относительно нетоксичный метод лечения различных воспалительных заболеваний, прежде всего ревматоидного артрита и псориаза. Метотрексат, являющийся антагонистом фолиевой кислоты, тормозит различные биохимические реакции, влияя на синтез белков, ДНК, РНК. Механизм действия метотрексата при РС остается неизвестным, однако установлено, что препарат тормозит активность IL-6, снижает уровень рецепторов IL-2 и TNF α , оказывает антипролиферативное действие на моноклеарные клетки. При ремиттирующем РС на фоне применения метотрексата отмечается существенное уменьшение частоты обострений. Однако в 18-месячном исследовании не удалось продемонстрировать эффективность препарата при вторично прогрессирующем течении. В крупном рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 60 больных с вторично прогрессирующим заболеванием, малые дозы метотрексата (7,5 мг в неделю) не предупреждали ухудшение способности к передвижению, но способствовали сохранению функции верхних конечностей (Goodkin et al., 1995). Таким образом, метотрексат — относительно безопасный метод лечения больных с прогрессирующим РС, у которых сохраняется способность к самостоятельному передвижению.

Другие неспецифические методы иммунотерапии

Тотальное облучение лимфатических узлов. Тотальное облучение лимфатических узлов используется для лечения как злокачественных новообразований, так и аутоиммунных заболеваний, включая лимфогранулематоз и ревматоидный артрит, резистентный к другим методам лечения. Кроме того, этот метод удлиняет срок выживания трансплантата при пересадке органов

и вызывает длительную иммуносупрессию с абсолютным снижением численности лимфоцитов. В двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (в контрольной группе облучение имитировали) было показано, что тотальное облучение лимфатических узлов в дозе 1980 сГр в течение 2 недель замедляет прогрессирование заболевания. Эффект коррелировал со степенью лимфопении и пролонгировался назначением малых доз глюкокортикоидов.

Плазмаферез. Имеются сообщения о способности плазмафереза стабилизировать состояние больных с молниеносными формами демиелинизации ЦНС, включая острый рассеянный энцефаломиелит. У больных с РС плазмаферез в комбинации с АКТГ и циклофосфамидом ускорял восстановление у больных с ремиттирующей формой РС, однако, спустя год, существенного клинического эффекта отметить не удалось. В небольшом рандомизированном простом слепом перекрестном исследовании у больных с вторично прогрессирующим течением сравнение плазмафереза и азатиоприна не выявили существенных различий в числе активных очагов по данным МРТ.

Внутривенный иммуноглобулин. В двойном слепом рандомизированном исследовании было показано, что при ежемесячном введении в дозе 0,2 г/кг в течение 2 лет внутривенный иммуноглобулин способен уменьшать частоту обострений и тяжесть неврологического дефекта у больных с ремиттирующим РС. Однако эти результаты нуждаются в подтверждении. Как и плазмаферез, иммуноглобулин используется для стабилизации состояния больных с ОРЭМ и молниеносными формами РС. В настоящее время проводятся испытания препарата при лечении резистентных форм неврита зрительного нерва и вторично прогрессирующего РС. В целом место внутривенного иммуноглобулина в лечении РС, а также оптимальная схема его применения остаются неясными.

Интерфероны

Предварительные испытания интерферонов в лечении РС были начаты в начале 1980-х годов. Интерфероны были впервые описаны Isaacs и Lindemann в 1957 г. как растворимая субстанция, защищающая клетки от вирусной инфекции. Позднее было обнаружено, что интерфероны оказывают антипролиферативное и иммуномодуляторное действие и могут служить эффективным противоопухолевым средством. Выделяют интерфероны I типа, к которым относятся ИНФ α (15 подтипов) и ИНФ β (1 подтип), и интерфероны II типа, к которым относится ИНФ γ . Кроме того, существуют еще два типа интерферонов — ИНФ τ и ИНФ ω . Интерфероны I типа имеют сходные структурные и функциональные характеристики и общий рецептор. Интерфероны II типа отличаются по структуре и взаимодействуют с другим рецептором. Тем не менее, биологические механизмы их действия сходны. Интерфероны связываются с рецепторами на поверхности клеток и активируют семейство транскрипционных агентов, называемых STAT-белками (Signal Transducers and Activators of Transcription — передатчики сигналов и активаторы транскрипции), которые образуют комплекс с ДНК-связанным белком, с помощью которого транслируются в ядро и модулируют транскрипцию интерферон-стимулирующихся генов — ИСГ (Prefer, 1997) (рис. 12.18). Интерфероны I и II типов по-разному активируют белки, участвующие в тирозин-зависимом фосфорилировании STAT-белков, что может предопределять специфичность их действия.

Интерфероны I типа. ИНФ α и ИНФ β представляют собой гликопротеины, включающие 166 аминокислот, причем 34% аминокислотной последовательности у них

совпадает. Их гены локализованы на 9-й хромосоме. ИНФ α преимущественно продуцируется лейкоцитами, а ИНФ β — фибробластами. Однако некоторые клетки продуцируют оба типа интерферона. Продукция интерферонов индуцируется двойной извитой вирусной ДНК, ИНФ α и ИНФ γ . Противовирусный эффект обеспечивается селективной индукцией определенных ферментов, осуществляемой через 2'5'-олигоаденилат, который является маркером активности интерферонов. Интерфероны I типа обладают также антипролиферативным действием и способствуют диффе-

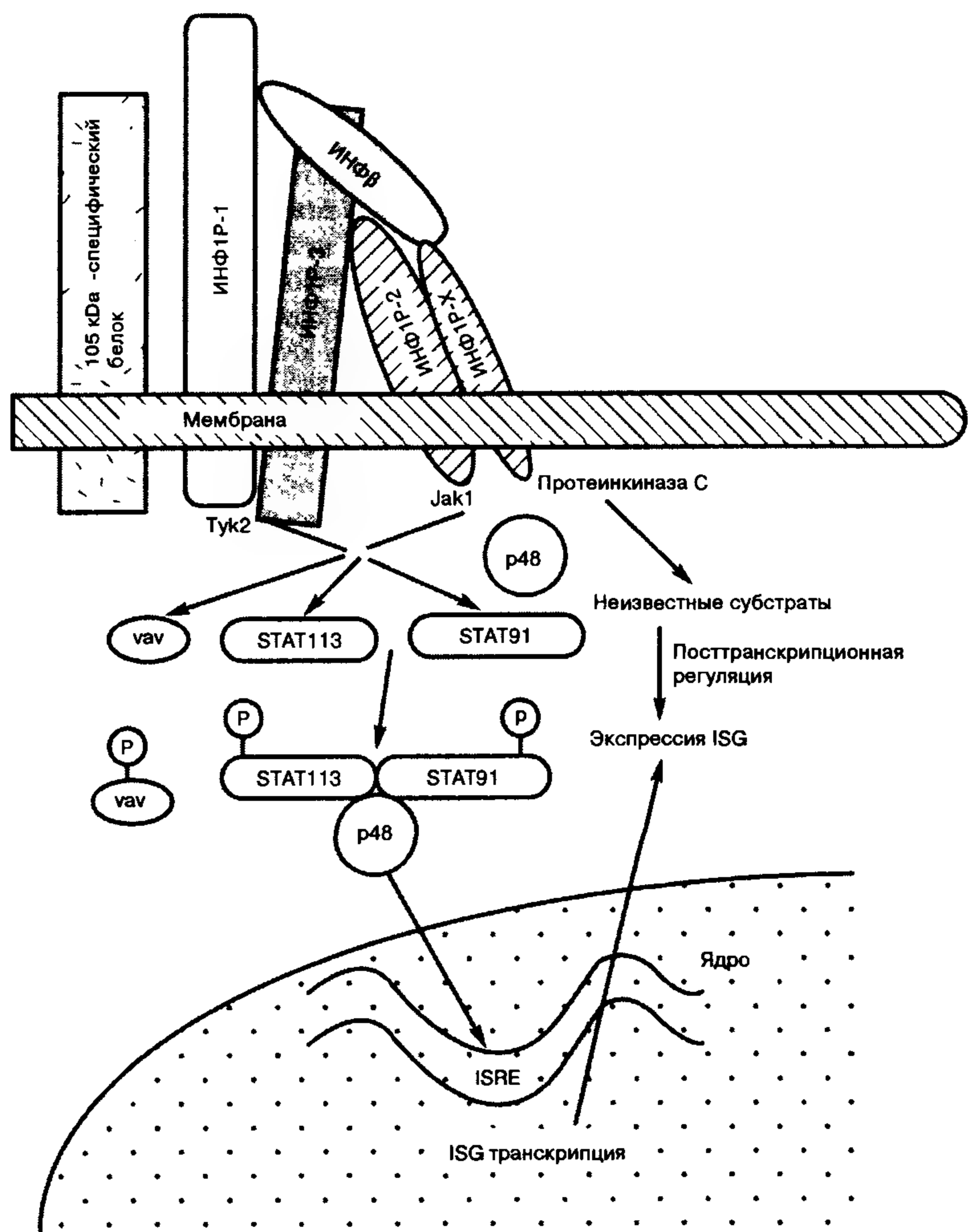


Рисунок 12.18. Схематическое изображение системы интерферонов I типа (по L. M. Pfeffer, S. N. Constantinescu, 1997)
ИНФ β и ИНФ α связываются с одним и тем же рецептором на поверхности клетки

ренциации клеток. Перечень иммуномодулирующих эффектов интерферонов I и II типов представлен в табл. 12.14.

Первый важнейший шаг в длительном лечении РС был сделан в 1993 году, когда ИНФβ1b стал первым нецитотоксическим препаратом, который оказался способен

Таблица 12.14. Влияние интерферонов на иммунные функции (по L. Durerll, 1997)

	Иммуностимулирующие эффекты	Иммуносупрессивные эффекты
Интерфероны I типа (ИНФα и ИНФβ)	Увеличение экспрессии молекул ГКГ I класса	Торможение экспрессии молекул ГКГ II класса, индуцированной ИНФγ, на многих типах клеток (включая астроциты)
	Легкое или умеренное увеличение экспрессии молекул ГКГ II класса только на антиген-презентирующих клетках	Торможение митоген-индуцированной пролиферации Т-клеток
	Увеличение активности дифференцированных цитотоксических Т-клеток	Усиление функции Т-супрессоров (особенно если она ослаблена, например, при активном РС)
	Увеличение продукции IgG	Торможение митоген-индуцированной или IL4-индуцированной продукции IgG и IgE
Интерфероны II типа (ИНФγ)		Уменьшение продукции ИНФγ Т-клетками
	Повышение экспрессии молекул ГКГ I класса	
	Увеличение экспрессии молекул ГКГ II класса на антиген-презентирующих и иных клетках	
	Индукция дифференциации Th ₁ -лимфоцитов (потенциально энцефалитогенных лимфоцитов)	
	Стимуляция созревания и функции токсических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK-лимфоцитов)	
	Стимуляция созревания В-клеток, увеличение продукции IgG, переключение классов Ig	
	Усиление функции макрофагов (высвобождение продуктов, способных оказывать повреждающее действие на ЦНС)	
	Увеличение продукции TNFα (потенциально демиелинизирующий цитокин)	
	Торможение созревания и функции Т-супрессоров	
	Торможение созревания и функции Th ₂ -лимфоцитов (способных противодействовать активности энцефалитогенных Th ₁ -лимфоцитов)	

оказывать существенное влияние на течение заболевания и был разрешен к применению при РС. Эффективность препарата была доказана в многоцентровом исследовании III фазы, показавшем, что на фоне лечения достоверно снижается частота обострений, уменьшаются продолжительность периода до развития первого обострения, а также тяжесть обострений и степень поражения мозга по данным МРТ (The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993). Кроме того, была отмечена тенденция к уменьшению степени функционального дефекта у больных, лечившихся интерфероном, по сравнению с контрольной группой. МРТ служил важным вспомогательным маркером эффективности и продемонстрировала, что на фоне лечения ИНФβ отмечалась стабилизация общего объема очагов, выявлявшихся на Т2-взвешенных изображениях, тогда как в контрольной группе — численность и объем очагов увеличивались.

Второй препарат ИНФβ (ИНФβ1a) был разрешен к применению у больных с РС в 1996 году на основе результатов исследования III фазы, показавших, что препарат вызывает умеренное уменьшение функционального дефекта в течение 2 лет. Было отмечено также снижение активности заболевания, оцениваемого по числу контрастируемых гадолинием очагов на МРТ.

Интерферон бета-1b. ИНФβ1b — негликозилированный белок, продуцируемый *Escherichia coli*, содержащей рекомбинантный ген ИНФβ. В молекуле ИНФβ1b на 17-й позиции серин заменен цистеином, что обеспечивает ее стабильность. У больных с РС препарат вводят подкожно в дозе 8 миллионов международных единиц (ММЕ), или 0,25 мг, через день. Концентрация препарата в сыворотке после введения 0,25 мг достигает пика через 8–24 ч, а затем снижается до исходного уровня к 48 часам. Биологическая активность ИНФβ1b оценивается путем измерения уровня в сыворотке бета₂-микроглобулина, неоптерина, а также активности в моноклеарных клетках периферической крови 2', 5'-олигоденилатсинтетазы. У здоровых лиц однократное введение 8ММЕ препарата вызывает повышение уровня этих биологических маркеров, достигающее пика через 48–72 ч. Уровень остается стабильно повышенным после 1-недельного лечения с введением препарата через день (рис. 12.19). После однократной инъекции уровень бета₂-микроглобулина достигает пиковой концентрации 2 мг/мл, а после 1 недели лечения он остается стабильно повышенным.

Клиническая эффективность ИНФβ1b в лечении РС была показана в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом испытании, включавшем 372 больных с ремиттирующим течением РС (The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993). Средний возраст больных в группе составил 36 лет, а средняя продолжительность заболевания — 4 года. В среднем у больных было 3,5 обострения за 2 года, предшествовавших включению в исследование. Было сформировано три группы — в одной больным вводили препарат в дозе 8 ММЕ, в другой — в 1,6 ММЕ, в третьей применялось плацебо. После 2 лет лечения среднее число обострений за год было существенно выше в той группе, где больным вводили более высокую дозу интерферона — по сравнению с контрольной группой. У больных, которым вводили более низкую дозу препарата, отмечены промежуточные результаты (среднее число обострений за год составило в контрольной группе 1,27, на фоне введения 1,6 ММЕ — 1,17, на фоне введения 8 ММЕ — 0,84). У больных, вводивших 8 ММЕ, отмечено двукратное снижение частоты умеренных и тяжелых обострений. Более значительная часть больных, вводивших более высокую дозу, не имела обострений за 2 года — соответственно 36 (8 ММЕ) и 18 (плацебо). Данные МРТ также подтверждали эффективность препарата. МРТ проводилось ежегодно всем больным, а в подгруппе из 52 больных — каждые 6 недель в течение 1 года. В обоих случаях в группе, вводившей более высокую дозу интерферона, отмечено статистически значимое снижение активности заболевания, выражавшееся в уменьшении числа новых очагов и общего объема очагов (Paty et al., 1993). Несмотря на эти данные тяжесть функционального дефекта, измерявшегося с помощью EDSS, в течении 3 лет

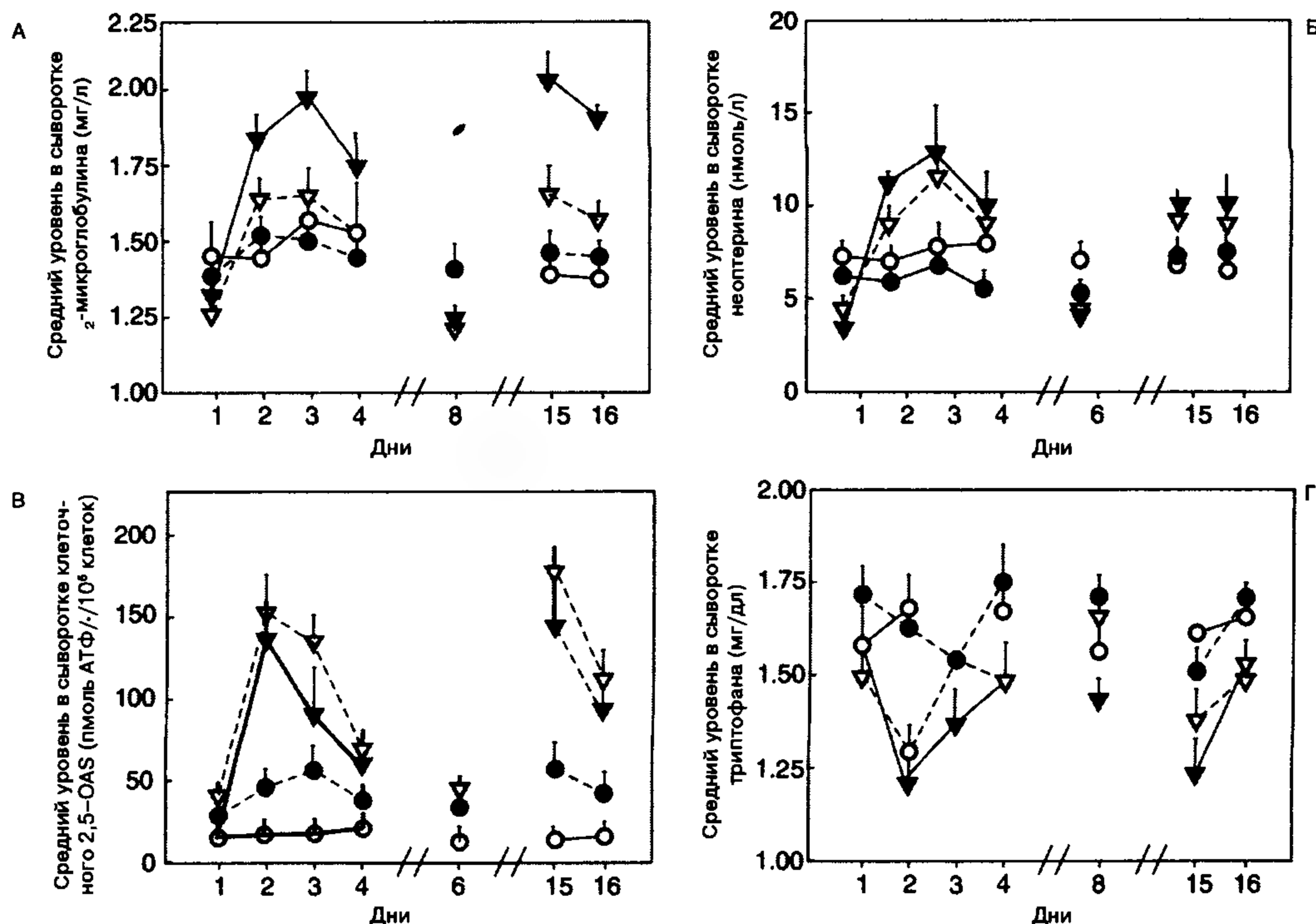


Рис. 12.19. Уровень в сыворотке β_2 -микроглобулина (А), 2,5-OAS (В), триптофана (Г) у 8 здоровых субъектов при п/к введении 0,09 (○); 0,9 (●); 9,0 (□); 45,0 (▼) МЕ ИНФ β 1b (устаревшие единицы — соответствуют 1/5 современных международных единиц). В первый день первая проба была получена до введения; пробы на 2, 3, 4 и 8 день получены после однократной инъекции. В последующем препарат вводился на 8, 10, 12 и 14-й день, пробы были взяты на 15 и 16-й день после этой серии инъекций (по Witt, 1997 (с разрешения))

существенно не изменилось ни в группах, вводивших интерферон, ни в контрольной группе. Тем не менее, отмечена тенденция к снижению функционального дефекта в группе, где применялся интерферон в высокой дозе. Таким образом, исследование было недостаточным, чтобы выявить умеренное влияние на состояние функционального дефекта.

Из-за побочных эффектов из исследования вышло 16 человек, в том 10 человек — из группы, где применялся интерферон в высокой дозе и 5 — из группы, где применялся интерферон в низкой дозе. Причиной выхода из исследования были изменения функциональных показателей печени, боли в месте инъекций, утомляемость, нарушения сердечного ритма, аллергические реакции, тошнота, головная боль, гриппоподобный синдром, недомогание, спутанность сознания (табл. 12.15). Среди больных, которых лечили ИНФ β 1b, отмечено также одно самоубийство и четыре суицидальных попытки. В целом, побочные эффекты чаще отмечались в группе, где препарат применялся в высокой дозе: реакции в месте инъекции отмечены в 69% случаев, лихорадка — в 58% случаев, миалгии — в 41% случаев. Эти побочные эффекты имели тенденцию к ослаблению через 3 месяца лечения и достигали частоты, наблюдавшейся в контрольной группе, через 1 год.

На основании результатов этого исследования ИНФ β 1b был разрешен к применению у больных с ремиттирующей формой РС, сохранивших способность к самостоятельному передвиже-

Таблица 12.15. Побочные эффекты ИНФβ1b (по IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993)

Реакции в месте инъекции	85%	Нейтропения	18%
Комплекс гриппоподобных симптомов	76%	Расстройства менструального цикла	17%
Лихорадка	59%	Лейкопения	16%
Астения	49%	Недомогание	15%
Озноб	46%	Сердцебиения	8%
Миалгия	44%	Одышка	8%
Потливость	23%	Некроз в месте инъекции	2%

нию. Пятилетнее наблюдение за первоначальной когортой больных показало, что хотя снижение частоты обострений сохраняется, оно утрачивает статистическую значимость на третьем году. Отмечено, что у выбывавших из исследования больных всех групп, отмечалась более высокая частота обострений и более выраженное прогрессирование заболевания по данным МРТ, чем у больных, завершивших исследование (The IFNB Multiple Sclerosis Study Group & the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group, 1995). В нескольких исследованиях оценивалась эффективность препарата и при вторично прогрессирующем РС. В одном из них отмечено снижение скорости прогрессирования, как по клиническим данным, так и по данным МРТ (Karpos et al., 1998), в другом — ИНФβ1b уменьшал частоту обострений и улучшал показатели МРТ, но не оказывал статистически значимого влияния на скорость накопления функционального дефекта.

В ряде исследований предпринимались попытки выяснить механизм действия ИНФβ при РС. Отмечено, что он тормозит секрецию желатиназы активированными Т-лимфоцитами *in vitro*, тормозя миграцию через искусственную базальную мембрану. В других исследованиях выявлено, что под влиянием ИНФβ происходит снижение концентрации адгезивных молекул, усиление секреции IL-10, торможение активации Т-клеток, снижение уровня TNF и стимуляция продукции IL-6.

Интерферон-бета1a. ИНФβ1a — гликозилированный рекомбинантный интерферон с полной аминокислотной последовательностью, продуцируемый клетками яичников китайских хомячков. Препарат вводится внутримышечно в дозе 6 ММЕ 1 раз в неделю. Однократная инъекция этой дозы здоровым лицам повышает уровень бета₂-микроглобулина в сыворотке, который достигает пика через 48 ч и остается повышенным, хотя и на более низком уровне, в течение 4 дней. Эта доза была выбрана для исследования, поскольку она индуцировала биологические маркеры. Побочные эффекты можно было корригировать с помощью ацетаминофена (парацетамола), что дало возможность сохранить слепой характер эксперимента.

В клиническом испытании, оценивавшем эффективность ИНФβ1a и его способность замедлять прогрессирование неврологического дефекта, в качестве основных показателей исхода использовались время, в течение которого происходит снижение оценки по EDSS на 1 балл, и частота обострений (Jacobs et al., 1996). В исследовании было показано, что к концу 2-го года лечения 34,9% больных в группе, где применялось плацебо, и 21,4% больных в группе, лечившихся испытуемым препаратом, достигли установленной конечной точки ($p = 0,02$). Частота обострений была достоверно снижена на 30% у больных, завершивших 2-летнее исследование, и лишь на 18% у всех больных. Измерение числа и объема очагов, контрастируемых гадолинием, но не общего объема поражения на T2-взвешенных изображениях выявило достоверное снижение этих показателей у больных, лечившихся ИНФβ1a. Побочные эффекты были аналогичны тем, что отмечались и при применении ИНФβ1b, и включали головную боль, гриппоподобные симптомы, мышечные боли, лихорадку, астению и озноб.

На основании этих результатов ИНФβ1а был разрешен к применению у больных с ремиттирующей формой РС. В последующих исследованиях был отмечен некоторый положительный эффект препарата и при вторично прогрессирующей форме РС, однако он был менее определенный чем при ремиттирующей форме. Недавно было показано, что ИНФβ1а замедляет развитие клинически достоверного РС у больных, перенесших однократный эпизод демиелинизирующего заболевания, проявлявшийся невритом зрительного нерва, миелитом или стволово-мозжечковой симптоматикой.

Другие интерфероны. Хотя ИНФα испытывался как у больных с ремиттирующей, так и у больных с вторично прогрессирующей формой РС, он не разрешен к применению при РС в США. Результаты небольшого исследования свидетельствуют о достоверном снижении частоты обострений и ослаблении прогрессирования заболевания, оцениваемого по данным МРТ.

ИНФτ отличается от интерферонов I типа тем, что его секреция не столь интенсивно индуцируется вирусами или двойной извитой ДНК. Он менее токсичен, а его синтез более пролонгирован. Впервые он был идентифицирован как гормональный маркер беременности у жвачных животных, таких, как овца или корова. ИНФτ обладает иммуномодулирующей активностью, как и интерфероны I типа, и блокирует развитие ЭАЭ, индуцируемого суперантигенной активацией.

Вопросы лечения больных интерферонами. Показания к применению ИНФβ при РС сформулированы исходя из дизайна проведенных клинических испытаний. Так, ИНФβ1b рекомендован к применению у больных с ремиттирующим РС, сохранивших способность к самостоятельному передвижению, для уменьшения частоты клинических обострений. ИНФβ1а рекомендован для лечения больных с ремиттирующей формой РС для замедления развития функционального дефекта и снижения частоты клинических обострений. Ни один из препаратов официально не разрешен к применению при вторично прогрессирующем или первично прогрессирующем РС. Более того, хотя эти препараты отличаются по частоте и выраженности побочных эффектов, дозе и способу введения, отсутствует единое мнение о том, в каких случаях следует предпочесть тот или другой препарат (рис. 12.20).

В 1994 г. была специально организована группа экспертов для того, чтобы решить, целесообразно ли назначение ИНФβ1b у больных с более тяжелым заболеванием или с иными формами заболевания, чем те которые были включены в соответствующее исследование (Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, 1994). Группа пришла к выводу, что ИНФβ1b может быть полезен при ремиттирующем РС, в случае, когда возраст больного превышает 50 лет или он утратил способность к самостоятельному передвижению, если у них возникают частые обострения. Группа также пришла к выводу, что у больных с прогрессивно-рецидивирующим течением лечение интерфероном также может быть эффективным. Отмечено, в качестве критериев прекращения лечения ИНФβ1b можно использовать те же критерии, что и в проведенном исследовании.

Побочные эффекты. Побочные эффекты интерферонов имеют дозозависимый характер и тенденцию к ослаблению при продолжении лечения. Перечень частых побочных эффектов и рекомендации по их коррекции представлены на рис. 12.20. К ним относятся реакции в месте инъекции, гриппоподобные симптомы, аффективные нарушения, снижение численности кровяных клеток, повышение уровня печеночных ферментов. Постепенное увеличение дозы, обучение пациентов или лиц, осуществляющих уход за ними, правильной технике инъекций, более частый контроль за боль-

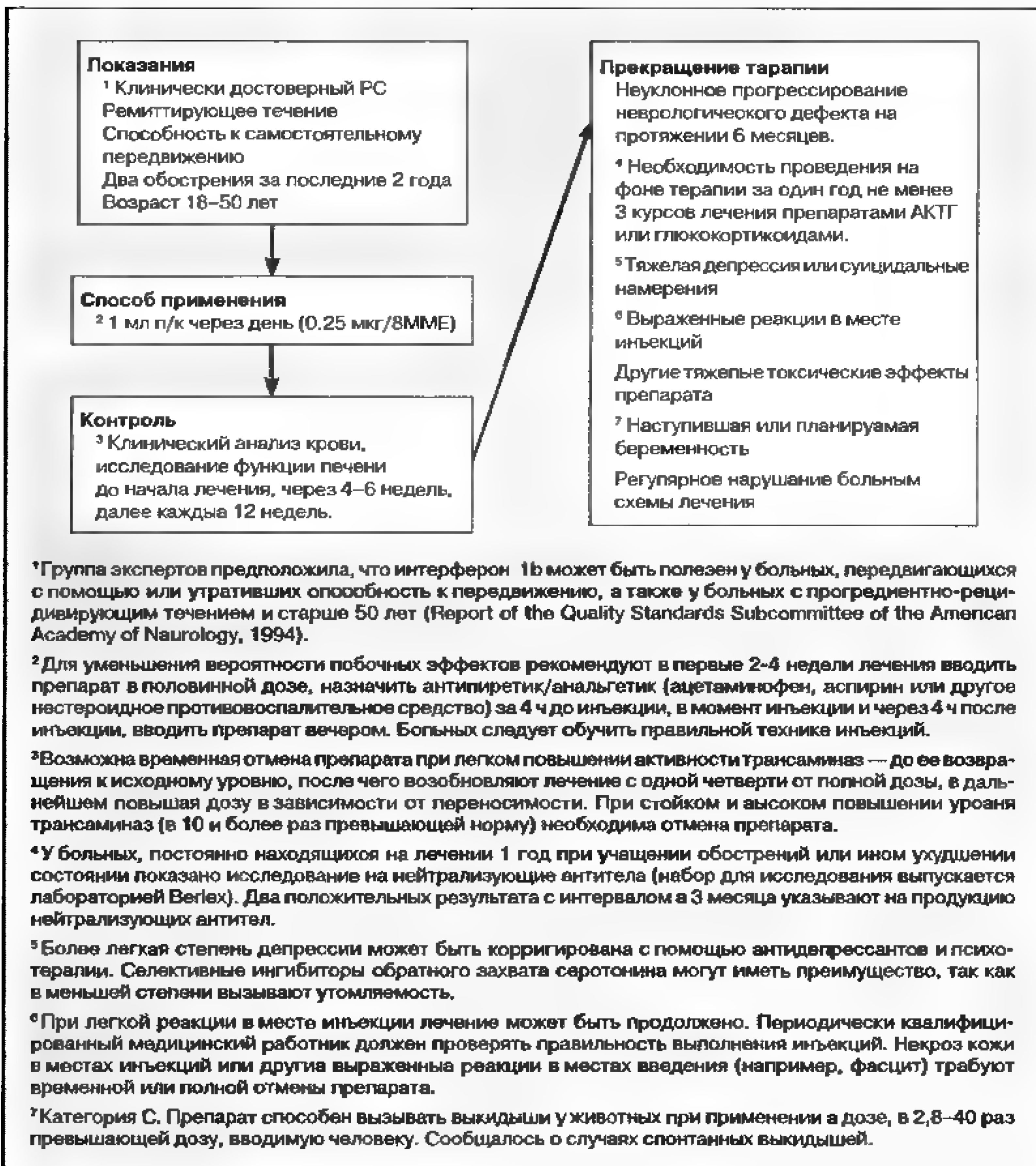


Рис. 12.20. Применение интерферона $\beta 1b$ (бетаферона)

ными в начале лечения способствуют успешному лечению интерферонами. Реакции в месте введения часто причиняют особое беспокойство больным. Они варьируют от легкой эритемы до некроза кожи. При биопсии в месте введения выявлены лейкоклас- тические инфильтраты и тромбозы сосудов. Подогревание раствора и более медленная скорость инъекции уменьшают связанный с ней дискомфорт. Гриппоподобные сим- птомы можно уменьшить с помощью ацетаминофена (парацетамола), нестероидных противовоспалительных препаратов или пентоксифиллина, а также введением препа-

рата в период, когда больной менее активен (например, перед сном). Легкую депрессию можно корригировать с помощью фармакологических средств. Однако врач должен быть настороже в отношении стойкой или тяжелой формы депрессии или эмоциональной лабильности. Кратковременные лекарственные каникулы помогут определить вклад интерферона в развитие аффективных нарушений. При непереносимости одного из препаратов ИНФβ пациента можно перевести на другой препарат.

Нейтрализующие антитела к ИНФβ. Нейтрализующие антитела возникают при введении и ИНФβ1b, и ИНФβ1a. В клинических исследованиях нейтрализующие антитела были обнаружены у 38% больных, лечившихся ИНФβ1b (INFβ Multiple Sclerosis Study Group, 1996). Частота обострений у больных с антителами равна или превышает частоту обострений в группе, лечившейся плацебо. Процент больных, у которых выявляются нейтрализующие антитела, примерно одинаков у больных, лечившихся ИНФβ1b в дозах 1,6 ММЕ и 8 ММЕ. Побочные эффекты у больных с антителами возникали с той частотой, что и у больных, у которых антитела не выявлялись. У больных, находящихся на лечении ИНФβ, рекомендуется проводить исследование на нейтрализующие антитела в тех случаях, когда оно продолжается 1 год, и при этом возникают частые обострения или отмечается прогрессирование заболевания. Если результат первоначального исследования оказался положительным или сомнительным, рекомендуется повторное исследование через 3 месяца.

При лечении ИНФβ1a нейтрализующие антитела были выявлены у 14% больных к концу 1 года и у 22% больных к концу второго года исследования — и лишь у 4% больных в группе, лечившихся плацебо (Jacobs et al., 1996). По предварительным данным в тех случаях, когда выявляются нейтрализующие антитела, эффективность ИНФβ1a как клиническим, так и по МРТ данным также снижается.

Отмечено, что в начале лечения ИНФβ повышается риск обострений, возможно, вследствие индукции секреции ИНФγ. Это предположение основано на данных, показывающих увеличение числа ИНФγ-секретирующих мононуклеарных клеток в периферической крови, которое выявляется в первые 2 месяца после начала лечения ИНФβ1b. В первые 3 месяца лечение ИНФβ1a также отмечается увеличение частоты обострений и появления новых очагов на МРТ. При клиническом испытании ИНФβ1b снижение частоты обострений наблюдалось лишь спустя 2 месяца после начала лечения.

Глатирамера ацетат

Глатирамера ацетат, ранее называемый кополимером -1, разрешен к применению у больных с ремиттирующим РС в 1996 г. Препарат вводится подкожно ежедневно в дозе 20 мг. Уровень вещества в крови не поддается определению. Препарат представляет собой смесь синтетических полипептидов, состоящих из уксуснокислых солей четырех L-аминокислот — глутамина, аланина, тирозина и лизина (таблица 12.16). После инъекции глатирамера ацетат быстро распадается на более мелкие фрагменты. Препарат применяется для снижения частоты обострений у больных с ремиттирующим РС. В основном клиническом испытании III фазы глатирамера ацетат уменьшал частоту обострений на треть (Johnson et al., 1995). Более выраженное снижение частоты обострений отмечалось у больных с минимальным или легким функциональным дефектом. В месте инъекции могут возникать легкие кожные реакции, в том числе эритема или отек. Хотя препарат редко вызывает системные побочные эффекты, его применение может быть ограничено у больных, испытывающих «вазогенные» реакции сразу после введения. По степени

Таблица 12.16. Состав глатирамера ацетата* (по Bornstein et al., 1990)

Аминокислоты	N-карбоксангидрид, используемый для реакции	Количество вещества для реакции (мМ)		Молярное соотношение аминокислот в кополимере
Аланин	Аланин	8,6	75	6,0
Глутамин	Бензилглутамат	6,0	23	1,9
Лизин	N-трифлуороацетил-лизин	14,0	52	4,7
Тирозин	Тирозин	3,0	14	1,0

* молекулярный вес 23 000

безопасности при беременности препарат отнесен к категории С, что указывает на отсутствие осложнений при его введении беременным животным, тогда как интерфероны отнесены к категории В. Следовательно, при перспективе беременности из иммуномодулирующих средств предпочтение следует отдать именно глатирамера ацетату.

Глатирамера ацетат — один из серии препаратов, разработанных в Вейцмановском институте в начале 1970-х годов для исследования экспериментального аллергического энцефаломиелита. Он содержит аминокислоты, которые в большом количестве представлены в основном белке миелина. Однако вместо того, чтобы вызывать ЭАЭ, вещество предупреждало его развитие у целого ряда лабораторных животных, которым вводили вытяжку белого вещества или основной белок миелина с полным адьювантом Фрейнда. Хотя механизм действия неизвестен, полагают, что препараты непосредственно связывается с молекулами ГКГ класса II с образованием комплекса либо препятствует его связыванию с основным белком миелина. Кроме того, возможна индукция ОБМ-специфических супрессорных клеток (рис. 12.21).

Результаты основного исследования воспроизвели данные более раннего плацебо-контролируемого исследования, выявившего достоверное снижение частоты обострений и увеличение доли больных без обострений. Однако в двухцентровом исследовании не удалось выявить достоверного замедления нарастания функционального дефекта при вторично прогрессирующем РС, хотя в одном из центров был отмечен легкий, но статистически значимый эффект.

Основное исследование III фазы было выполнено на 251 больном в 11 центрах и выявило, что на фоне введение глатирамера ацетата отмечается существенное снижение частоты обострений, увеличение доли больных без обострений, удлинение времени до возникновения первого обострения у больных (Johnson et al., 1995). О способности препарата замедлять прогрессирование неврологического дефекта косвенно свидетельствовало то, что у более значительной части больных, лечившихся плацебо, отмечено ухудшение по EDSS на 1 пункт и более и что у более значительной части больных, лечившихся активным препаратом, оценка по EDSS улучшилась на 1 балл и более. Однако процент больных, у которых состояние не ухудшалось, в обеих группах был примерно одинаков. Побочные эффекты при лечении глатирамера ацетатом в целом были минимальными, по сравнению с таковыми при лечении интерферонами. Тем не менее, у 15% больных отмечена преходящая реакция, характеризующаяся приливом, ощущением сдавления грудной клетки, сердцебиением, тревогой, одышкой. Аналогичные ощущения возникали лишь у 3,2% больных, лечившихся плацебо. Эта реакция, причина которой неизвестна, продолжается от 30 с до 30 мин и не сопровождается изменениями на ЭКГ.

Другие проблемы лечения

Ранняя терапия. В настоящее время указанные препараты принято назначать больным с клинически достоверным РС, имеющим признаки активного процесса. В то же время

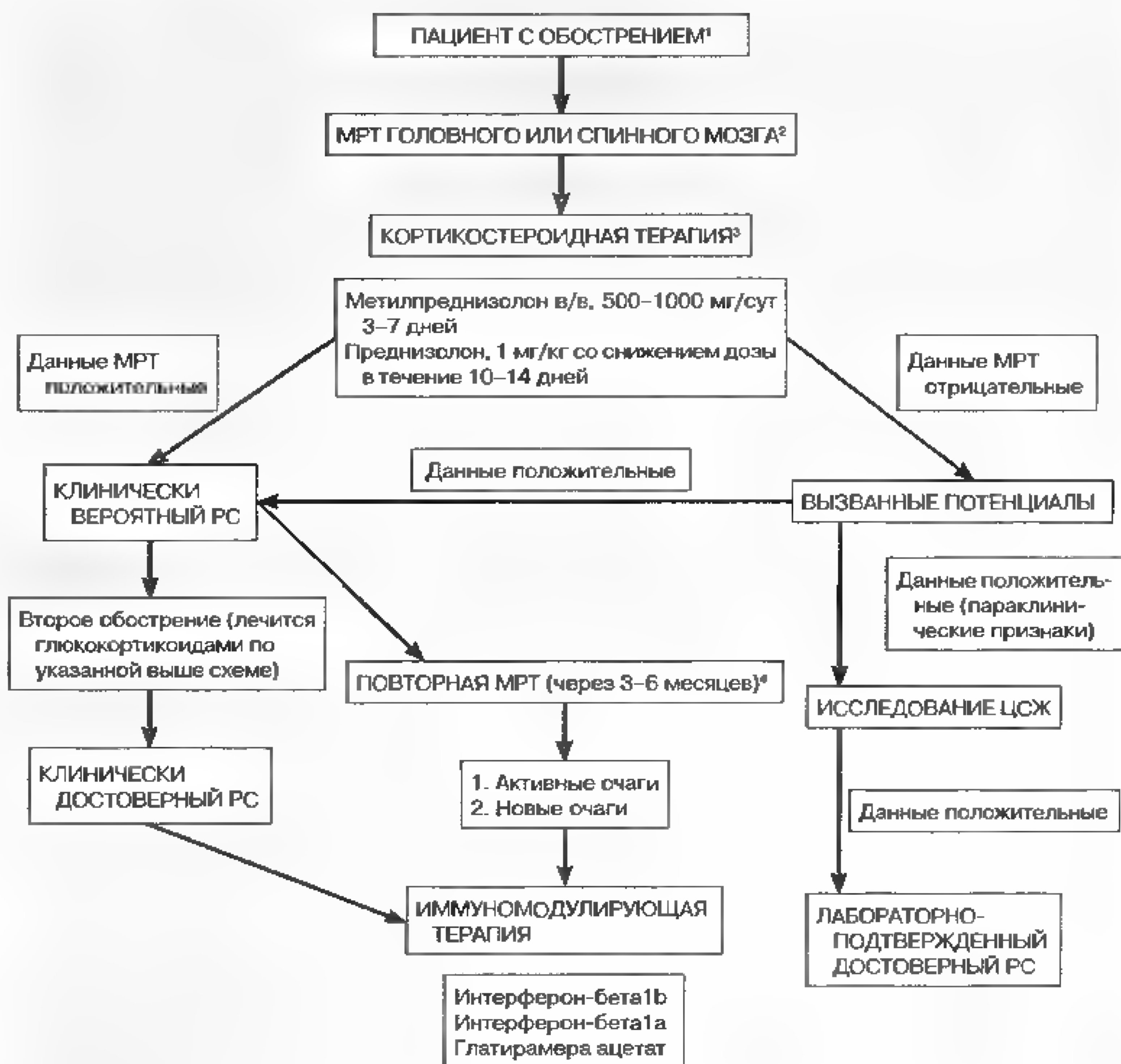


Рис. 12.21. Предполагаемый механизм действия глатирамера ацетата (кополимера I) (по Arnon, 1996)

они не используются при вероятном РС, когда у больного отмечалось лишь одно обострение. Тем не менее, нет единого мнения о том, когда следует начинать долговременную терапию. Завершено исследование, показавшее, что раннее применение ИНФβ1а после первой атаки демиелинизирующего заболевания позволяет отсрочить развитие второй атаки и, следовательно, клинически достоверного РС. В настоящее время стоимость лечения высока (около 10 000 долларов США в год), но она потенциально уравнивается стоимостью лечения обострений или осложнений заболевания, а также сохранением экономической продуктивности больного. На рис. 12.22 в виде алгоритма представлены рекомендации группы экспертов с некоторыми модификациями, поскольку первоначально эти рекомендации предусматривали использование только ИНФβ1b.

Комбинированная терапия. Другая проблема, которая все более интенсивно исследуется, — возможность комбинации препаратов с различным механизмом действия. Например, в комбинации *in vitro* глатирамера ацетата и ИНФβ1в оказывали аддитивный эффект, снижая пролиферацию ИНФγ-активированных ОБМ-реактивных клеток, полученных от здоровых добровольцев. На сегодняшний день нет данных о применении комбинации глатирамера ацетата и ИНФβ в клинических условиях. В некоторых центрах у больных с прогрессирующим РС опробован метод лечения, предусматривающий болюсное введение циклофосфамида и метилпреднизолона в качестве индукционной терапии с последующей поддерживающей терапией ИНФβ для стабилизации состояния больных. В настоящее время любые сообщения о благоприятном эффекте комбинированной терапии следует рассматривать как предварительные, поскольку эффективность и безопасность таких методов не исследована в адекватных контролируемых клинических испытаниях.

Новые стратегии лечения. Существует целый ряд других возможных направлений иммунотерапии, потенциально способных оказать благоприятный эффект при РС (табл. 12.17). В будущем, этот ряд, вероятно, будет расширяться по мере углубления знаний о иммунопатогенезе заболевания. Некоторые препараты прошли предварительные клинические испытания (например, трансформированный фактор роста β, Т-клеточная вакцина, антитела к α₄-интегрину, ингибиторы фосфодиэстеразы, анти-CD4 антитела, пептиды-антагонисты Т-клеток). Иногда результаты этих исследований расходятся с ожиданиями, что отражает неполное понимание патогенеза РС. Например, лечение антителами к TNF у двух больных с быстро прогрессирующим РС не оказало влияние на клинический статус, но вызвало преходящее увеличение числа активных, накапливающих контраст очагов на МРТ (van Oosten et al., 1996).



¹Согласно критериям Poser et al. (1986), следует проанализировать клинические признаки обострения и исключить альтернативный диагноз с помощью соответствующего обследования.

²Первоначальное МРТ-исследование проводится с целью дифференциальной диагностики.

³Применение кортикостероидной терапии зависит от клинической ситуации, оценки врачом вероятности воспалительного демиелинизирующего процесса, наличия противопоказаний к глюкокортикоидам. Например, при неврите зрительного нерва с легким снижением зрения и негативных данных МРТ глюкокортикоиды могут использоваться или не использоваться — по усмотрению врача (см. Beck et al., 1993).

⁴Применение иммуномодулирующих средств официально одобрено лишь при клинически достоверном РС. Но, согласно мнению экспертов, клиницист может рассмотреть вопрос о назначении иммуномодулирующих средств у больных с одним обострением при наличии активных (контрастируемых гадолинием) или новых очагов на МРТ головного мозга.

Рис. 12.22. Алгоритм лечения РС

Примечание: применим к ремиттирующему, но не к первично прогрессирующему РС.

Таблица 12.17. Средства, влияющие на течение РС — одобренные к применению и разрабатываемые (по P. B. Andersson, E. Waubant, D. Goodkin, 1997)

Терапевтическая стратегия	Лекарственные средства	Основной предполагаемый механизм действия
Неспецифическая иммуносупрессия	Циклофосфамид ¹ Азатиоприн ¹ Метотрексат ¹ Тотальное облучение лимфоидной ткани ² Митоксантрон Кладрибин ² Глюкокортикоиды ¹	Глобальное уменьшение популяции Т-клеток
Снижение способности Т-лимфоцитов проникать через слой эндотелиальных клеток сосудов в ЦНС	Глюкокортикоиды ¹ Антитела к адгезивным молекулам ³ : ОПА-4, ВКАМ-1, L-селектин и интегрины ТФРβ ³ , ИНФβ ⁴	Уменьшение экспрессии адгезивных молекул на Т-лимфоцитах и эндотелиальных клетках
Нарушение взаимодействия Т-клеточного рецепторного пептида с молекулами МНС-II	Ингибиторы матриксной металлопротеиназы ³ , ИНФβ ⁴ Глатирамера ацетат ⁴ Измененные пептидные лиганды ³	Торможение протеаз, облегчающих проникновение Т-клеток Блокада связывания энцефалитогенных белков или конкуренция с ними за связывание с молекулами ГКГ-II
	Вакцинация Т-клеточным рецепторным пептидом	Образование антител против пептидов Т-клеточных рецепторов
	IL-10 ⁵ , ТФРβ ³ , ИНФβ ⁴	Уменьшение экспрессии молекул ГКГ-II
Индукция Т-клеточной анергии	Антитела к В7- и CD28-молекулам ⁵ Растворимые комплексы ГКГ-II/пептид ³	Инактивация Т-клеток при взаимодействии Т-клеточного рецепторного пептида с ГКГ-II в отсутствие дополнительного сигнала
Изменение баланса провоспалительных (Th-1) и иммуномодуляторных (Th-2) цитокинов	Антитела к TNFα ³ , IL-1, растворимому IL-2; рецепторам TNF ³ , антагонистам IL-1R ⁵ ИНФβ ⁴ , ИНФα ³ ИНФβ ⁴ , ТФРβ ³ , IL-10 ⁵ Глюкокортикоиды ¹ Ингибиторы матриксной металлопротеиназы	Уменьшение активности провоспалительных (Th-1) цитокинов Торможение продукции провоспалительных цитокинов, индуцированной ИНФ Повышение активности иммуномодуляторных (Th-2) цитокинов Торможение секреции Th-1-цитокинов и функции макрофагов Блокада расщепления про-TNFα с образованием TNFα

Окончание табл. 12.17

Терапевтическая стратегия	Лекарственные средства	Основной предполагаемый механизм действия
Усиление ремиелинизации	Метотрексат	Снижение уровня растворимых рецепторов IL-2
	Внутривенный иммуноглобулин	Снижение уровня провоспалительных цитокинов
	Инсулиноподобный фактор роста-1 ³	Увеличение выживаемости олигодендроцитов (<i>in vitro</i>), стимуляция созревания клеток-предшественников олигодендроцитов

¹ Используется без официальной регистрации в США и Европе
² Используется без официальной регистрации в США
³ Клинические испытания I–II фазы
⁴ Разрешен к применению при ремиттирующей форме РС в США и Европе
⁵ Предклинические испытания
ОПА — очень поздний антиген, ВКАМ — внутриклеточная адгезивная молекула, ТФР — трансформирующий фактор роста, ИНФ — интерферон, ТКР — Т-клеточный рецептор, TNF — фактор некроза опухолей, IL — интерлейкин

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

В данном разделе кратко рассмотрены наиболее частые симптомы РС и их фармакологическое лечение. У больных с РС на фоне лихорадки любого происхождения могут возникать псевдообострения, которые объясняются обратимыми температурно-зависимыми изменениями проводимости демиелинизированных аксонов. Метилпреднизолон не следует назначать при нелеченной инфекции, поскольку именно она может быть причиной нарастания симптомов. На развернутой стадии заболевания многие больные принимают комбинацию нескольких средств для облегчения симптомов. Важно помнить, что вероятность побочных эффектов (например, когнитивной дисфункции при применении холинолитиков) увеличивается при одновременном приеме нескольких препаратов, например, средств для нормализации функции мочеиспускания, ГАМКергических антиспастических средств, антиконвульсантов и трициклических антидепрессантов для лечения боли и депрессии (рис. 12.23). Зачастую бывает затруднительно решить, вызваны ли новые симптомы, такие как утомляемость или мышечная слабость, влиянием препаратов или самими заболеванием.

Больные с РС могут нуждаться в общей медицинской помощи, но при этом им могут потребоваться специальные приспособления, компенсирующие их двигательный дефект (например, специальный стол для гинекологического осмотра). Тем не менее, при РС редко бывают противопоказаны какие-либо процедуры или лекарственные средства, необходимые по поводу других заболеваний. Им также не противопоказаны общая или региональная анестезия, беременность, роды или иммунизация. Тщательные исследования не выявили неблагоприятного влияния вакцинации от гриппа на частоту обострений или скорость прогрессирования заболевания.

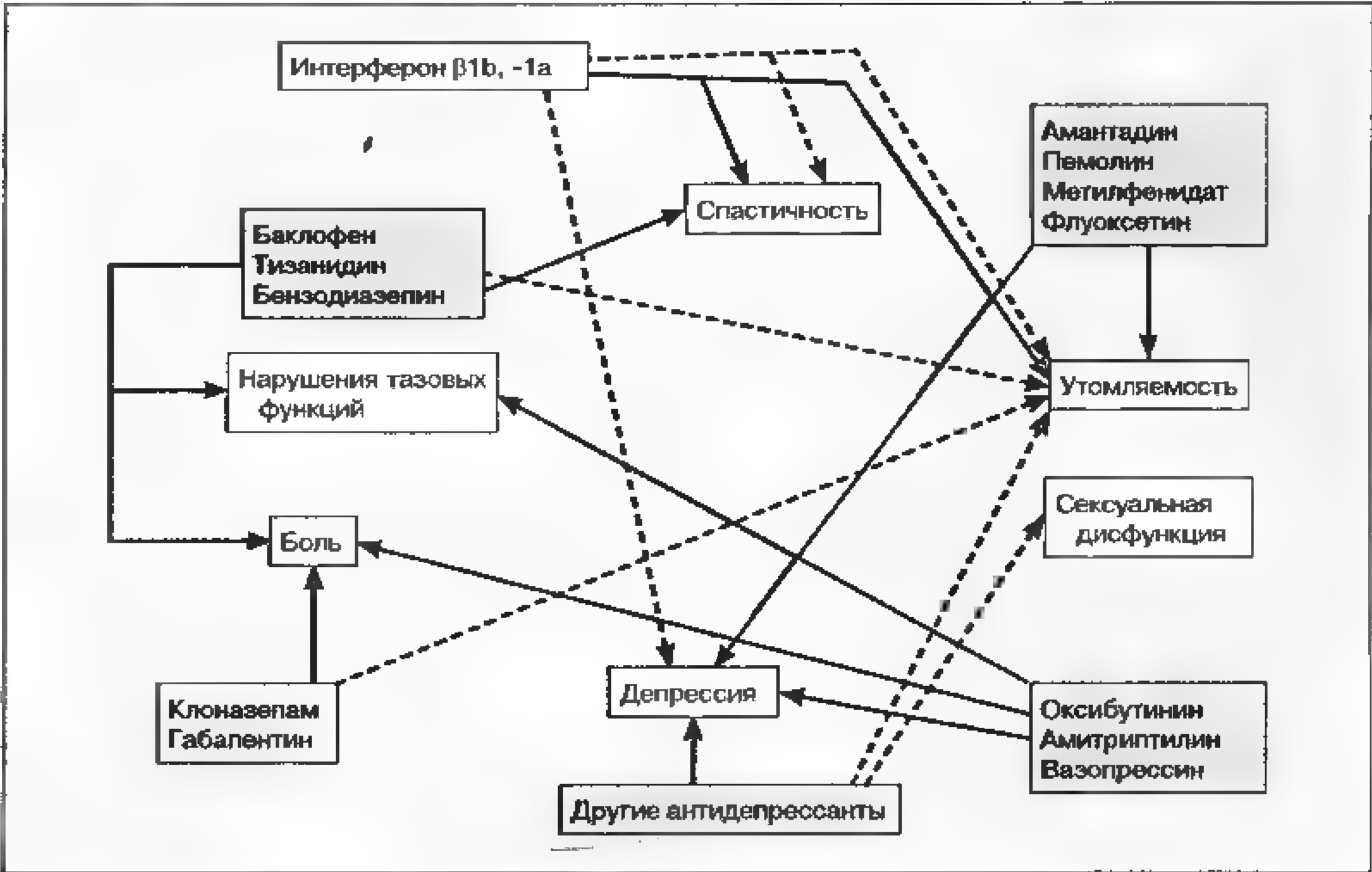


Рис. 12.23. Симптоматическое лечение рассеянного склероза. *Сплошные стрелки* отражают благоприятное влияние препарата на тот или иной симптом, *пунктирные стрелки* указывают на возможный негативный его эффект, *оба типа стрелок* указывают на возможность как положительного, так и отрицательного влияния

Спастичность

Спастичность возникает в результате поражения центральных двигательных нейронов и устранения тормозного влияния на сегментарный аппарат спинного мозга, через который замыкаются рефлекторные дуги. Обычно она вызвана повреждением нисходящих пирамидных трактов. Поражение пирамидных трактов — наиболее частая причина двигательных расстройств при РС. Оно проявляется слабостью конечностей, повышением мышечного тонуса, мышечными спазмами в верхних и особенно в нижних конечностях. При умеренно выраженной спастичности затрудняются движения в суставах. Чаще всего наблюдаются разгибательные спазмы, сопровождающиеся сокращением четырехглавой мышцы бедра и разгибанием голени. Сгибательные спазмы со сгибанием в коленном суставе обычно имеют болезненный характер и особенно трудно поддаются лечению. При грубом нарушении движений в конечностях могут развиваться контрактуры в суставах. Спастичность может усиливаться при лихорадке, мочевой инфекции, а в некоторых случаях и при лечении ИНФ β (Shapiro, 1994).

Баклофен. Баклофен — аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), являющейся основным тормозным нейромедиатором в спинном и головном мозге. Баклофен тормозит как моносинаптические, так и полисинаптические спинальные рефлексы, а также может оказывать некоторое влияние и на супраспинальные структуры. Его дозу главным

образом ограничивает угнетающее действие на ЦНС, которое может проявиться сонливостью или спутанностью сознания. Дозу препарата ограничивают и другие побочные эффекты, например, запоры и задержка мочи. После приема внутрь концентрация препарата в крови достигает пика через 2–3 ч, период полуэлиминации составляет 2,5–4 ч. 70–80% препарата экскретируется с мочой в неизмененном виде. Лечение начинают с дозы 5–10 мг на ночь, а затем ее постепенно повышают, переходя на 3–4-кратный прием. В некоторых случаях эффективная доза составляет 100–120 мг и более. В тяжелых случаях, когда максимальные дозы, назначаемые внутрь, не приносят достаточного эффекта, возможно интратекальное (эндолюмбальное) введение баклофена с помощью имплантированного насоса, позволяющего контролировать скорость поступления препарата.

Другие агонисты ГАМК. Диазепам или клоназепам можно использовать для усиления эффекта баклофена, особенно для уменьшения ночных мышечных спазмов, хотя они оказывают более выраженное угнетающее действие на ЦНС, чем баклофен. Клоназепам обладает наиболее длительным действием (до 12 часов) и может применяться в дозе 0,5–1,0 мг 1–2 раза в день. Диазепам назначают в дозе 2 и 10 мг до 3 раз в день.

Тизанидин. Тизанидин — агонист α_2 -адренорецепторов, действующий главным образом на полисинаптические (но не моносинаптические) спинальные рефлексy. После приема внутрь концентрация препарата в сыворотке достигает пика через 1,5 часа, а период полуэлиминации составляет 2,5 часа. При приеме внутрь биодоступность составляет 40% (вследствие метаболизма первого пассажа через печень). Хотя гипотензивная активность тизанидина в 10–15 раз ниже, чем у клонидина, она может проявиться после приема 8 мг препарата. Ввиду возможного гепатотоксического эффекта рекомендуется исследовать уровень aminотрансфераз через 1, 3, 6 месяцев после начала приема препарата и далее с определенной периодичностью. Тизанидин следует с осторожностью использовать у пожилых лиц и больных с нарушением функции почек в связи со снижением клиренса препарата. Лечение начинают с 4 мг, в последующем дозу увеличивают до 24 мг/сут.

Другие препараты, используемые для лечения спастичности. Дантролен показан у больных с резко выраженной спастичностью при неэффективности других средств. Возможность тяжелого повреждения печени и других побочных эффектов ограничивает его применение при РС. Пароксизмальные спазмы верхних и нижних конечностей могут ослабляться под влиянием антиконвульсантов, в том числе карбамазепина, фенитоина или вальпроевой кислоты. Эти препараты могут быть эффективными и при пароксизмальных симптомах иного рода, в том числе при боли (например, невралгии тройничного нерва), миоклонии или дисфонии. Для лечения спастичности при РС прибегают и к локальному внутримышечному введению ботулотоксина.

Подробная информация о дозах и путях введения препаратов, наиболее часто применяемых при РС, представлена в табл. 12.18.

Дисфункция тазовых органов

Нарушение мочеиспускания — один из наиболее частых симптомов при РС. Иногда выраженное нарушение мочеиспускания отмечается в тех случаях, когда остальные

проявления заболевания бывают легкими. Гиперрефлекторный мочевой пузырь характеризуется снижением функциональной емкости вследствие расторможенных сокращений детрузора. В этом случае эффективны холинолитические средства, расслабляющие мышцу мочевого пузыря, например, оксибутирин, толтерадин или трициклические антидепрессанты, такие как имипрамин или amitриптилин. Оксибутирина гидрохлорид назначают в дозе 5–10 мг 2–4 раза в день, толтерадин — в дозе 1–2 мг 2 раза в день, трициклические антидепрессанты вначале применяют в дозе 25–50 мг на ночь, затем ее постепенно повышают до получения необходимого эффекта.

Гиосциамина сульфат — алкалоид белладонны с холинолитической активностью. Его назначают в дозе 0,125 мг каждые 4 ч. Гиосциамин выпускается и в лекарственной форме с замедленным высвобождением, которую назначают по 0,375 мг 2 раза в день.

Альтернативой холинолитикам или дополнением к ним может служить вазопрессин, который также помогает при учащенном мочеиспускании. Его используют в форме назального спрея, который назначают один раз в день — вечером или утром. Применяют также пропантелина бромид или дицикломина гидрохлорид.

Нарушение опорожнения мочевого пузыря может возникать вследствие слабых сокращений детрузора или вследствие того, что сокращения детрузора происходят на фоне замкнутого наружного сфинктера (диссинергия детрузора и наружного сфинктера). При слабости детрузора наиболее эффективна перемежающаяся катетеризация, предупреждающая накопление большого объема остаточной мочи, но могут быть полезны и холинергические препараты, например, бетанехол. Антагонисты α_2 -адренорецепторов (например, теразозин и феноксibenзамин), расслабляющие сфинктер, можно использовать для лечения диссинергии. Возможно также применение клонидина, являющегося агонистом α_2 -адренорецепторов.

Нарушение функции кишечника может проявляться запорами, поносом или недержанием мочи. Препараты с холинолитическим действием, применяющиеся для лечения спастичности, нарушений мочеиспускания или депрессии, могут усиливать уже имеющуюся тенденцию к запорам. При запорах рекомендуют диету с высоким содержанием пищевых волокон, а также применение слабительных.

Утомляемость

Физиологические механизмы повышенной утомляемости при РС недостаточно изучены. В некоторых случаях утомляемость, вероятно, связана с большими тратами энергии на преодоление спастичности при повседневной активности. Однако утомляемость при РС бывает резко выражена и даже может быть ведущим симптомом у больных с минимальным двигательным дефектом и даже не имеющих какого-либо двигательного дефекта. У больных РС с упадком сил следует исключить депрессию. Для лечения патологической утомляемости при РС чаще всего используют два препарата: амантадин — непрямо́й агонист дофаминовых рецепторов и пемолин — амфетаминоподобный препарат. Амантадин, назначаемый в дозе 100 мг 2 раза в день, обычно хорошо переносится, но оказывает лишь умеренный эффект на утомляемость. Изредка он вызывает ретикулярное ливедо на коже. Пемолин назначают в дозе 18,75–37,5 мг один раз в день. Из-за возможности тахифилаксии в отношении противоастенического эффекта пемолина, рекомендуют делать перерывы в приеме препарата на 1–2 дня в неделю.

Таблица 12.18. Основные препараты, применяющиеся для лечения РС и их дозы

Препарат	Торговое название	Доза/путь введения
ИММУНОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА		
<i>Препараты, получившие одобрение FDA</i>		
Глатирамера ацетат	Копаксон	20 мг (ПК)
Интерферон $\beta 1b$	Бетаферон	8 ММЕ (ПК)
Интерферон $\beta 1a$	Авонекс	6 ММЕ (ВМ)
Митоксантрон	Новантрон	12 мг/м ² (ВВ)
<i>Другие</i>		
Азатиоприн	Имуран	50 мг
Иммуноглобулин внутривенный	Сандоглобулин, октагам	2 г/кг (ВВ)
Кладрибин	Леустатин	0,07 мг/кг (ПК или ВВ)
Метилпреднизолон	Солюмедрол, метипред	500–1000 мг (ВВ)
Метотрексат	Аметоптерин	2,5 мг
Циклофосфамид	Цитоксан, циклофосфан	400–800 мг/м ² (ВВ)
СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
<i>Спастичность</i>		
Баклофен	Лиорезал	10, 20 мг; 25–300 мкг (ИТ)
Дантролен	Дантриум	25, 50 мг
Диазепам	Валиум, реланиум	2, 5, 10 мг
Тизанидин	Занафлекс, сирдалуд	2, 4, 6 мг
<i>Нарушения мочеиспускания</i>		
Бетанехол	Урехолин	5, 10, 25, 50 мг
Гиосциамин	Левсин, левсинекс	0,125; 0,375 мг
Десмопрессин	DDAVP назальный спрей	10 мкг
Дицикломин	Бентил	10, 20 мг
Имипрамин	Тофранил, мелипрамин	10, 25, 50 мг
Клонидин	Катапрес, клофелин	0,1; 0,2; 0,3 мг
Оксибутинин	Дитропан, цистрин	5 мг
Пропантелин	Про-Бантин	7,5; 15 мг
Теразозин	Литрин, корнап	1, 2, 5, 10 мг
Толтеродин	Детрузитол	2 мг
Феноксibenзамин	Дибензилин	10 мг
Флавоксат	Уриспас	100 мг
<i>Утомляемость</i>		
Амантадин	Симметрел, мидантан	100 мг
Метилфенидат	Риталин	5, 10, 20 мг
Пемолин	Цилерт	18,75; 37,5 мг
Флуоксетин	Прозак, портал	10, 20 мг
<i>Боли, спазмы и другие пароксизмальные симптомы</i>		
Габапентин	Нейронтин	100, 300, 400 мг
Дивальпрокс	Депакот	125, 250, 500 мг
Карбамазепин	Тегретол, финлепсин	100, 200 мг
Клоназепам	Клонопин, антелепсин	0,5; 1; 2 мг
Фенитоин	Дилантин, дифенин	30, 100 мг

Примечание: путь введения указан только для препаратов, применяющихся не внутрь.

Сокращения: ВМ — внутримышечно, ИТ — интратекально, ВВ — внутривенно, ПК — подкожно

Боль

Боль иногда возникает у больных с поражением спинного мозга. Обычно она имеет ту же локализацию, что и нарушения чувствительности и описывается больными как жгучая, напоминающая парестезии или, наоборот, как глубинная. Для уменьшения боли применяют трициклические антидепрессанты и антиконвульсанты, в том числе препараты с ГАМКергическим действием — габапентин, диазепам или клоназепам. Баклофен также может быть полезен в этих случаях.

ЛИТЕРАТУРА

- Anderson P.B., Waubant E., Goodkin D. How should we proceed with modifying treatments for multiple sclerosis? *Lancet*. 1997; 349: 586–587.
- Arnon R. The development of cop 1 (Copakone®), an innovative drug for treatment of multiple sclerosis: personal reflections. *Immunology. Letters*. 1996; 50: 1–15.
- Beck R.W., Cleary P.A., Anderson M.M. Jr. et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *New Engl. J. Med.* 1992; 326: 581–588.
- Bornstein M.B., Miller A.E., Slogle S. et al. Clinical trials of cop 1 in multiple sclerosis in Cook S.D. (ed): *Handbook of Multiple Sclerosis*. New York, Marcel Dekker, 1990. pp. 469–480.
- Brass L.M., Stys P.K. *Handbook of Multiple Sclerosis*. New York, Churchill Livingstone, 1991. p. 299. Originally from Poser C.M. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann. Neurol.* 1983; 13: 227–231.
- British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group: Double-masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet*. 1988; 23: 179–183.
- Compston A., Ebers G.C. The genetics of multiple sclerosis, in Cook S.D. (ed). *Handbook of Multiple Sclerosis*. New York, Marcel Dekker, 1990. pp. 25–39.
- Confavreux C., Sadder P., Grimaud J. et al. Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case controlled study. *Neurology*. 1996; 46: 1607–1612.
- Durelli L. Recombinant interferon- α in the treatment of multiple sclerosis: effects on exacerbation rate, magnetic resonance imaging of lesion activity, and cytokines, in Reder A.T. (ed). *Interferon Therapy of Multiple Sclerosis*. New York, Marcel Dekker, 1997. pp. 307–342.
- Ebers G.C., Kukay K., Bulman D.E. et al. A full genome search in multiple sclerosis. *Nature Genetics*. 1996; 13: 472–476.
- Goodkin D.E., Rudick R.A., Medendorp S.V. et al. Low-dose (7,5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1995; 37: 30–40.
- Halperin J.J., Logigian E.L., Finkel M.E., Pearl R.A. Practice parameters for the diagnosis of patients with nervous system Lyme borreliosis (Lyme disease). *Neurology*. 1996; 46: 619–627.
- Honmou O., Felts P.A., Waxman S.G., Kocsis J. Restoration of normal conduction properties in demyelinated spinal cord axons in the adult rat by transplanation of exogenous Schwann cells. *J. Neurosci.* 1996; 16: 3199–3208.
- Ikuta F., Zimmerman H.M. Distribution of plaques in seventy autopsy cases of multiple sclerosis in the United States. *Neurology*. 1976; 26: 26–28.
- Jacobs L.D., Cookfair D.L., Ruckick R.A. et al. Intramuscular interferon beta-1 a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 285–294.
- Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1995; 45: 1268–1276.
- Kamholtz J. Molecular genetics of myelin basic protein in mouse and humans, in Kim S.U. (ed). *Myelination and Demyelination: Implications for Multiple Sclerosis*. New York, Plenum Press, 1989. pp. 49–59.

- Kurtzke J.F. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. *Acta Neurol. Scand.* 1975a; 51: 110–136.
- Kurtzke J.F. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part two. *Acta Neurol. Scand.* 1975b; 51: 137–157.
- Kurtzke J.F., Beebe G.W., Norman J.E. Jr. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans. III. Migration and the risk of MS. *Neurology.* 1985; 35: 672–678.
- Lublin F.D., Reingold S.C., for the National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis: Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology.* 1996; 46: 907–911.
- Martyn C.N. The epidemiology of multiple sclerosis, in Matthews W.B., Allen I.V., Martyn C.N. (eds). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. New York, Churchill Livingstone, 1991. pp. 3–40.
- Miller A.E. Clinical features, in Cook S.D. (ed). *Handbook of Multiple Sclerosis*. New York, Marcel Dekker, 1990. pp. 169–186.
- Morrissey S.P., Miller D.H., Kendall B.E. et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Brain.* 1993; 116: 135–146.
- Myers L.W. Treatment of multiple sclerosis with ACTH and corticosteroids, in Rudick R.A., Goodkin D.E. (eds). *Treatment of Multiple Sclerosis: Trial Design, Results and Future Perspectives*. New York, Springer-Verlag, 1992. pp. 135–156.
- Offenbacher H., Fazekas F., Schmidt R. et al. Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS. *Neurology.* 1993; 43: 905–909.
- Panitch H.S., Haley A.S., Hirsch R.L., Johnson K.P. Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon. *Lancet.* 1987; 8538: 893–895.
- Patten J. *Neurological Differential Diagnosis*. 2d ed. London, Springer-Verlag, 1996. p. 98.
- Paty D.W., Li D.K.B. et al. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 1993; 43: 662–667.
- Pfeffer L.M., Constantinescu S.N. The molecular biology of interferon- β from receptor binding to transmembrane signaling, in Reder A.T. (ed). *Interferon Therapy of Multiple Sclerosis*. New York, Marcel Dekker, 1997. pp. 1–39.
- Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann. Neurol.* 1983; 13: 227–231.
- Poskanzer D.C., Prenney L.B., Sheridan J.L., Kondy J.V. Multiple sclerosis in the Orkney and Shetland Islands. I: Epidemiology, clinical factors and methodology. *J. Epidemi. Comm. Hlth.* 1980; 34: 229–239.
- Prineas J.W. Pathology of multiple sclerosis, in Cook S. (ed). *Handbook of Multiple Sclerosis*. New York, Marcel Dekker, 1990. pp. 187–218.
- Raine C.S. Multiple sclerosis: a pivotal role for the T cell in lesion development. *Neuropath. App. Neurobiol.* 1991; 17: 265–274.
- Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: Practice advisory on selection of patients with multiple sclerosis for treatment with Betaseron. *Neurology.* 1994; 44: 1537–1540.
- Runmarker B., Anderson O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain.* 1993; 116: 117–134.
- Sadovnick A.D., Ebers G.C. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can. J. Neurol. Sci.* 1993; 20: 17–29.
- Sawcer S., Jones H.B., Feakes R. et al. A genome screen in multiple sclerosis reveals susceptibility loci on chromosome 6p21 and 17q22. *Nature Genetics.* 1996; 13: 464–468.
- Scheinberg L.C., Smith C.R. Signs and symptoms of multiple sclerosis, in Scheinberg L.C., Holland N.J. (eds). *A Guide for Patients and Their Families*. 2d ed. New York, Raven Press, 1987. pp. 45.
- Schumacher G.A., Beebe G., Kibler R.F. et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann. NY Acad. Sci.* 1965; 122: 552–568.

- Sears T.A., Bostock H. Conduction failure in demyelination: Is it inevitable? In Waxman S.G. and Richie J.M. (eds). *Demyelinating Disease: Basic and Clinical Electrophysiology*. Raven Press. New York, 1981. pp. 357–375.
- Shapiro R.T. Symptom management in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1994; 36: S 123–S 129.
- Shubin R.A., Weiner L.P. Viruses and demyelination, in Kim S.U. (ed). *Myelination and Demyelination: Implications for Multiple Sclerosis*. New York, Plenum Press, 1989. pp. 129–143. Originally from Weiner L.P., Johnson R.T., Herndon R.M. Viral infections and demyelinating disease. *N. Engl. J. Med.* 1973; 288: 1103.
- Steinman L., Waisman A., Altmann A. Major T cell responses in multiple sclerosis. *Mol. Med. Today.* 1995; 1: 79–83.
- The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group: The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet.* 1991; 337: 441–446.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group: Interferon beta-1b is effective in relapsing–remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 1993; 43: 655–661.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group: Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology.* 1995; 45: 1277–1285.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group: Neutralizing antibodies during treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1b: experience during the first three years. *Neurology.* 1996; 47: 889–894.
- The Multiple Sclerosis Study Group: Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive multiple sclerosis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Ann. Neurol.* 1990; 27: 591–605.
- The Multiple Sclerosis Study Group: A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for the major histocompatibility complex. *Nature Genetics.* 1996; 13: 469–471.
- Van Oosten B.W., Barkhoff F., Truyen L. et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal antitumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology.* 1996; 47: 1531–1534.
- Waxman S.G. Current concepts in neurology: membranes, myelins and the pathophysiology of multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 1529–1532.
- Waxman S.G. Pathophysiology of multiple sclerosis, in Cook S.D. (ed). *Handbook of Multiple Sclerosis*. New York, Marcel Dekker, 1990. pp. 219–249.
- Weiner H.L., Mackin G.A., Orav E.J. et al. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the northeast cooperative multiple sclerosis treatment group. *Neurology.* 1993; 43: 910–918.
- Weinshenker B.G., Bass B., Rice G.P. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. *Brain.* 1989; 112: 133–146.
- Weinshenker B.G., Rice G.P., Noseworthy J.H. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. *Brain.* 1991; 114: 1045–1056.
- Whitaker J.N., Benveniste E.N., Zhou S. Cerebrospinal fluid, in Cook S.D. (ed). *Handbook of Multiple Sclerosis*. New York. Marcel Dekker, 1990. pp. 251–270.
- Windhagen A., Nicholson L.B., Weiner H.L. et al. Role of Th1 and Th2 cells in neurologic disorders, in Romasani S. (ed). *Th1 and Th2 Cells in Heart Valve Disease*. Chem. Immunol., ICRajec. Basel, vol. 63, 1996. pp. 171–186.
- Witt P. Pharmacokinetics of interferon- β and the biological markers it induces, in Reder A.T. (ed). *Interferon Therapy of Multiple Sclerosis*. New York, Marcel Dekker, 1997. pp. 77–93. Originally reported in Witt P.L. et al. Pharmacokinetics of biological responses in vivo after single and multiple doses of interferon- β . *J. Immunother.* 1993; 13: 191–200.

ГЛАВА 13

БОЛЬ

Р. Пейне, Г. В. Пастернак

«Боль — более ужасный бич человечества, чем даже сама смерть»

Альберт Швейцер

Возможности современной фармакотерапии делают адекватный контроль боли реалистичной и достижимой целью практически у всех больных, особенно при заболеваниях, сопровождающихся хронической болью. Комплексная оценка боли и точный диагноз — залог успешной терапии. Особое внимание следует уделять болевым синдромам, являющимся проявлениями заболеваний, при которых возможно прямое вмешательство (например, при метастатических поражениях). Индивидуализация терапии — основной принцип лечения боли. У подавляющего большинства больных боль можно контролировать с помощью регулярного приема анальгетиков. Но если этот подход оказался неэффективным, следует рассмотреть возможность более радикального вмешательства и направить больного к специалистам, имеющим опыт применения подобных методов. Многие факторы, помимо ноцицептивной афферентации, влияют на восприятие боли. И наоборот, неконтролируемая боль оказывает неблагоприятное влияние на все аспекты жизнедеятельности и качество жизни. Адекватное купирование боли, наиболее успешное при мультидисциплинарном подходе, следует рассматривать как высший приоритет в лечении каждого больного.

Международной ассоциацией боли боль определяется как «сенсорный или эмоциональный процесс, связанный с повреждением тканей или описываемый в этих терминах...» (Mersky, 1986). Боль — наиболее частая причина, заставляющая больных обращаться к врачу. За год в США регистрируется около 40 миллионов визитов к врачу по поводу жалоб на вновь возникшую боль (Foley, 1996). Общество несет большие расходы по лечению хронической боли. В США прямые и непрямые медицинские расходы в связи с теми или иными болевыми синдромами составляют около 4 миллиардов долларов. Из-за боли в год теряется в среднем 515 миллионов рабочих дней, в целом же в связи со снижением трудоспособности ежегодно экономические потери составляют около 65 миллионов долларов (Bonica, 1985).

Острую и хроническую боль следует рассматривать как актуальнейшую проблему здравоохранения. Около 64 миллионов людей ежегодно страдают от боли, связанной с травмой, а еще 20 миллионов в США ежегодно испытывают боль в связи с хирургическими манипуляциями, причем у многих из них отмечается неконтролируемая

послеоперационная боль (Jасох et al., 1992). Опросы показывают, что примерно 35 миллионов людей страдают от хронической головной боли и еще 16 миллионов — от хронической боли в спине (Harris, 1985). Еще одним источником интенсивной боли являются ожоги, которые ежегодно возникают у 2 миллионов людей. Половина больных с онкологическими заболеваниями и 90% больных на развернутой стадии онкологического процесса требуют лечения боли. Из этого числа больных со злокачественными новообразованиями примерно половина не получает адекватной противоболевой терапии с использованием всего арсенала анальгетических средств (Jасох et al., 1994; Cleeland et al., 1994). Боль является частой проблемой при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД), возникая в 80% случаев этого заболевания (Breitbart et al., 1996). Хотя статистика не может дать полное представление о страданиях, испытываемых больными, она наглядно демонстрирует масштаб проблемы, стоящей перед обществом.

Боль — субъективное ощущение, которое больному нередко бывает трудно описать, а наблюдателю — оценить. Проблема еще более усложняется широкой индивидуальной вариабельностью ощущений. Даже у одного и того же больного реакция на болевое раздражение может варьировать в широких пределах в зависимости от ситуации. Значение, которым больной наделяет боль, может существенно влиять на степень вызываемого ею страдания и ее переносимость. Например, интенсивная боль в пояснице у больного с онкологическим заболеванием в анамнезе может внезапно ослабеть, если его убедить в том, что она не связана с метастазированием или продолженным ростом злокачественной опухоли.

ФИЗИОЛОГИЯ НОЦИЦЕПТИВНОЙ И АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМ

Одна из важных особенностей функционирования сенсорной нервной системы заключается в ее способности фокусировать внимание на одном раздражителе без полного отвлечения от других. Если бы человек был лишен способности не реагировать на некоторые раздражители, то он был бы «парализован» при одновременном воздействии широкого ряда сенсорных стимулов. Фокусирование предполагает способность отфильтровывать ненужную информацию, держа ее в запасниках до тех пор, пока она не понадобится. Системы аналогичного типа участвуют и в восприятии боли. Например, интенсивность боли может уменьшаться при отвлечении пациента. Наоборот, в отсутствие отвлекающих факторов, например, когда человек пытается заснуть, боль может беспокоить больше. Стресс также способен модифицировать восприятие боли. В классическом исследовании обнаружено, что тяжело раненым солдатам требуется гораздо меньше анальгетиков («painkillers»), чем гражданским лицам, подвергающимся ограниченному оперативному вмешательству (Beesher, 1946). Многие люди испытывают сходные ощущения в менее драматических ситуациях. Зачастую удар по голове, полученный во время игры, остается практически незамеченным, и лишь позднее проявляются его серьезные последствия. И наоборот, в другой ситуации даже минимальное повреждение может вызвать интенсивную боль. Таким

образом, восприятие боли зависит как от путей, проводящих ноцицептивную афферентацию в центральную нервную систему, так и от антиноцицептивной системы, которая модулирует эти ощущения. Боль можно лечить, воздействуя на одну или обе из этих систем.

Для понимания боли важно иметь представление о ее физиологии (Payne, Pasternak, 1992). Ноцицепция может быть подразделена на быструю и медленную. Так называемая «быстрая» боль распространяется по быстропроводящим волокнам неоспиноталамического тракта, легко распознается и локализуется. «Медленная» боль обеспечивает эмоциональную реакцию на повреждение. Этот компонент боли, связанный с переживанием страдания, может облегчаться опиоидами, например, морфином. Многие больные после введения морфина отмечают, что по-прежнему испытывают боль, но она больше не воспринимается ими как свидетельство повреждения или его угрозы. «Медленная» боль проводится в центральные структуры с помощью мультисинаптических путей, включающих и различные лимбические структуры, что объясняет ее эмоциональное сопровождение.

Зона в головном мозге, где происходит восприятие боли, по-прежнему не определена. Многие области ЦНС участвуют в переработке и интерпретации болевой афферентации. Периферические и спинальные структуры, участвующие в проведении болевой импульсации, хорошо изучены. Известна их способность реагировать на ноцицептивные стимулы через рефлекс отдергивания, который сохраняется даже после пересечения спинного мозга, но можно ли это назвать болью? Стволовая и лимбическая системы играют существенную роль в восприятии боли (Rainville et al., 1997), так же как и нисходящие модулирующие пути. Сознательное восприятие боли, следовательно, зависит от взаимодействия широкого ряда структур ЦНС.

Периферические структуры

Ноцицепторы — рецепторы, реагирующие на патогенные или повреждающие ткани раздражители. Они широко распределены в коже и подкожных тканях, мышцах, суставах, внутренних органах и различаются по морфологии, физиологической реакции на патогенные химические, механические и термические раздражители (Willis, 1985; Perl, 1984). Решающую роль в проведении болевой импульсации играют два типа волокон — миелинизированные А-волокна (диаметр 6 μ ; скорость проведения 35 м/с) и немиелинизированные С-волокна (диаметр 1–2 μ ; скорость проведения 1 м/с). А δ -волокна преимущественно активируются механическими раздражителями через рецепторы, встроенные в комплекс аксон — шванновская клетка — кетериноцит. С-волокна полимодальны и реагируют на химические, механические и термические раздражители. В отличие от А δ -волокон, они не связаны с какими-то определенными рецепторными структурами. Предполагают, что роль рецепторов играют «свободные нервные окончания». При микронейрографии активация этих немиелинизированных волокон с частотой, превышающей 1,5 м/с, вызывает тупую, ломящую или жгучую боль, в то время как стимуляция миелинизированного рецептора вызывает острую или пронизывающую боль (Torebjork, Hallin, 1979).

В нормальных условиях для кожных ноцицепторов не характерна спонтанная активность. Однако они могут быть сенситизированы, при этом порог их возбуждения снижается, а интенсивность болевого ощущения возрастает. Более того, у сенситизированных ноцицепторов появляется спонтанная активность. Хотя механизм сенситизации ноцицепторов остается неясным, возможно, определенную роль в этом играют некоторые биологически активные

вещества, особенно простагландин E_1 , брадикинин и другие медиаторы (Steranka et al., 1987; Goldstein et al., 1983; Pela et al., 1996; Dray et al., 1992). Клиническая значимость этих факторов хорошо демонстрируется анальгетической активностью нестероидных противовоспалительных веществ и антагонистов брадикининовых рецепторов.

Спинной мозг и восходящие пути

Ноцицептивные афференты, которые у человека составляют до 25% немелинизированных волокон передних корешков, образуют синапсы с нейронами желатинозной субстанции (II пластина) задних рогов и дают дополнительные полисинаптические ответвления в V пластине. Нейроны в I и II пластинах преимущественно относятся к «ноцицептивно-специфическим», в то время как нейроны V пластины воспринимают как ноцицептивные, так и неноцицептивные сигналы, в связи с чем их называют клетками с «широким динамическим диапазоном» (*wide dynamic range cells*). Оба типа нейронов имеют важное значение в восприятии боли. Нейроны желатинозной субстанции оказывают легкий возбуждающий и выраженный ингибиторный эффект на другие клетки данного сегмента спинного мозга, существенно модулируя ноцицептивную афферентацию.

Затем ноцицептивная афферентация направляется к вышележащим структурам через спиноталамический тракт, который преимущественно образован волокнами, отходящими от нейронов I и V пластин. Спиноталамический путь физиологически и анатомически подразделяют на неоспиноталамический и палеоспиноталамический тракты, которые ответственны за проведение соответственно «первой» и «второй» боли (Willis, 1985). Например, при уколе булавкой возникает ноцицептивный сигнал, который быстро проводится А δ -волокнами неоспиноталамического тракта, ответственного за передачу четко локализованного ощущения укола. За этим следует субъективно более неприятная «вторая» боль, которая проводится палеоспиноталамической системой, получающей афферентацию от С-волокон. Неоспиноталамический тракт проводит «быструю» боль моносинаптически от задних рогов к вентро-заднелатеральному ядру таламуса и далее к соматосенсорной коре. Эта афферентация исходит от А δ - и С-волокон и несет информацию о качестве, интенсивности и локализации болевого раздражителя. Палеоспиноталамический тракт имеет целый ряд особенностей. В отличие от неоспиноталамического тракта, он не имеет соматотопической организации, проецируется на медиальные и задние ядра таламуса посредством мультисинаптических путей и широко взаимодействует с ретикулярной системой. От таламуса эта система диффузно проецируется на лимбическую область мозга, приводя к появлению плохо локализованного ощущения «страдания» и аффективного компонента боли.

Анатомически и физиологически спинальное ядро тройничного нерва и прилегающая часть ретикулярной формации являются прямым продолжением задних рогов и служат первым релейным пунктом в передаче лицевой боли. Таким образом, механизмы возникновения боли в лице аналогичны процессам генерации боли в конечностях и туловище.

Кора больших полушарий и боль

Хотя многие физиологические системы, связанные с проведением боли, хорошо изучены, существуют различные точки зрения относительно локализации зон в головном мозге, обеспечивающих сознательное восприятие боли. Хотя в коре больших полушарий приматов обнаружены ноцицептивно-специфические нейроны, повреждение корковых структур обычно не приводит к ослаблению боли. Как уже упоминалось, палеоспиноталамический путь преимущественно опосредует аффективный компонент боли. Идентифицировать корковые связи этого пути трудно в связи с его диффузным полисинаптическим характером. Его волокна

образуют большое число синапсов в ретикулярной и лимбической системах. Тем не менее, последние исследования показывают, что особенно важную роль в восприятии боли может играть передняя поясная кора (Rainville et al., 1997).

Нисходящие модулирующие пути

Нисходящие системы играют важную роль в модуляции ноцицептивной афферентации на уровне задних рогов (Fields, Basbaum, 1978; Sherry, 1976; Maciewicz, 1992). Стимуляция околоспинального серого вещества вызывает глубокую анальгезию (Reynolds, 1969), которую опосредуют (по крайней мере, частично) нисходящие пути, влияющие на спинальные механизмы (Fields, Basbaum, 1978; Basbaum, Fields, 1984). Нейроны околоспинального серого вещества проецируются на росто-вентральную область продолговатого мозга, включающую большое ядро шва (*nucleus raphe magnus*). Эта зона, в свою очередь, проецируется на спинной мозг. Вторая нисходящая система, тормозящая проведение боли, начинается от голубого пятна.

ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ ОПИОИДНОЙ СИСТЕМЫ

Хотя многие нейромедиаторы участвуют в модуляции восприятия боли, опиоидная система особенно важна, благодаря своей способности ослаблять интенсивную боль. В связи с этим опиоидные средства являются наиболее сильными анальгетиками. Хотя ранее опиоидная система представлялась единой, в настоящее время выделен целый ряд различных опиоидных систем (Pasternak, 1993). Все они способны влиять на восприятие боли и имеют важное клиническое значение.

Фильтрация сенсорных сигналов — важное свойство нервной системы. Способность фокусировать внимание на специфических сигналах, не игнорируя при этом другие сигналы, имеет существенное значение для выживания. Опиоидная система представляет собой важный фильтрующий механизм, способный облегчить боль. Исследования с электростимуляцией представили первое экспериментальное доказательство существования в мозге активной ноцицептивной системы (Reynolds, 1969). Последующие исследования показали, что электростимуляция особых зон мозга вызывает сильный анальгетический эффект, который можно блокировать с помощью антагониста опиоидных рецепторов налоксона, что указывало на существование эндогенной опиоидной системы (Akil et al., 1976). В настоящее время установлено, что эта эндогенная опиоидная система вырабатывает целый ряд опиоидных пептидов (табл. 13.1), которые действуют через семейство опиоидных рецепторов (табл. 13.2). Представления об этой системе с годами постепенно усложнялись. Открыт целый ряд дополнительных опиоидных пептидов и подклассов рецепторов. Каждая опиоидная рецепторная система фармакологически вполне самостоятельна и может модулировать боль независимо от других. Тем не менее, эти системы часто работают сообща, продуцируя гораздо более сильный эффект, чем по отдельности. Таким образом, эндогенная опиоидная система представляет собой сложную параллельно организованную систему модуляции, имеющую множество потенциальных мишеней, воздействуя на которые можно облегчить боль.

Таблица 13.1. Эндогенные и синтетические опиоидные пептиды

<i>Эндогенные опиоиды</i>	
[Leu ⁵] энкефалин	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
[Met ⁵] энкефалин	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
Динорфин А	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
Динорфин В	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr
α-неоэндорфин	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
β-неоэндорфин	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro
β _h -эндорфин	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu
Эндоморфин 1	Try-Pro-Trp-Phe-NH ₂
Эндоморфин 2	Try-Pro-Phe-Phe- NH ₂
Орфанин FQ/Ноцицептин	Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asp-Gln
<i>Синтетические опиоиды</i>	
DAMGO	[D-Ala ² , MePhe ⁴ , Gly (ол) ⁵]энкефалин
DPDPE	[D-Phe ² , D-Phe ⁵]энкефалин
DSLET	[D-Ser ² , Leu ⁵]энкефалин-Thr ₆
DADL	[D-Ala ² , D-Leu ⁵]энкефалин
CTOP	D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Phe-Thr-NH ₂
[D-Ala ² , Glu ⁵]Дельторфин	Tyr-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly- NH ₂
Морфицептин	Tyr-Pro-Phe-Pro-NH ₂
PL-017	Tyr-Pro-MePhe-D-Pro-NH ₂

Обозначения: Tyr — тирозин, Gly — глицин, Phe — фенилаланин, Leu — лейцин, Met — метионин, Arg — аргинин, Ile — изолейцин, Pro — пролин, Lys — лизин, Trp — триптофан, Asp — аспарагиновая кислота, Ser — серин, Val — валин, Ala — аланин, Glu — глутаминовая кислота, Gln — глутамин, Cys — цистеин, Orn — орнитин, Thr — треонин, Gln — глутамин, Asn — аспарагин.

Опиоидные пептиды

Выделены три основных класса опиоидных пептидов, каждый из которых продуцируется из особого белка-предшественника и кодируется собственным геном (см. табл. 13.1) (Evans et al., 1988). Энкефалины были впервые открыты с помощью биоисследований (Hughes, 1975; Hughes et al, 1975), а также исследований связывания с рецепторами (Pasternak et al., 1975). Они представляют собой пентапептиды, имеющие следующую структуру: Tyr-Gly-Gly-Phe-Met или Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu. Как [Met⁵] энкефалин, так и [Leu⁵] энкефалин образуются из крупного белка-предшественника с помощью сложного процесса (Evans et al., 1988). Дополнительные пептиды, включающие фрагмент Tyr-Gly-Gly-Phe, содержатся в составе предшественника — препроэнкефалина, однако их физиологическое и фармакологическое значение остается неясным.

Семейство динорфинов было открыто вскоре после энкефалинов (Chavkin et al., 1982; Chavkin, Goldstein, 1981). Динорфин А — гептадекапептид (см. табл. 13.1) с вы-

Таблица 13.2. Классификация опиоидных рецепторов и уровень их анальгетического действия

Рецептор	Уровень анальгезии	Другие эффекты
Мю		
Мю ₁	Супраспинальный	Высвобождение пролактина
		Высвобождение ацетилхолина в гиппокампе
		Пищевое поведение
		Угнетение дыхания
		Продвижение пищевых масс в желудочно-кишечном тракте
Мю ₂	Спинальный	Высвобождение дофамина нигростриарными нейронами
		Реакция биопрепарата подвздошной кишки морской свинки
		Пищевое поведение
		Психоз
		Седация
М6G	Супраспинальный/спинальный	Диурез
		Пищевое поведение
		Неизвестны
		—
		—
Каппа		
Каппа ₁	Супраспинальный/спинальный	Реакция биопрепарата семявыносящего протока мыши
		Кругооборот дофамина в стриатуме
		Пищевое поведение
		—
		—
Каппа ₂	Неизвестен	—
		—
		—
		—
		—
Каппа ₃	Супраспинальный	—
		—
		—
		—
		—
Дельта		
Дельта ₁	Супраспинальный	—
		—
		—
		—
		—
Дельта ₂	Спинальный/супраспинальный	—
		—
		—
		—
		—

Примечание: некоторые эффекты приписываются семейству рецепторов в целом и не связаны со специфическими типами рецепторов. Все данные в таблице основаны на результатах экспериментов на животных, которые могут иметь определенную специфику по сравнению с человеком.

сокой опиоидной активностью. Структурно он включает последовательность [Leu⁵] энкефалина, расположенную с NH₂-конца. Первоначально это привело к ошибочному заключению, что [Leu⁵] энкефалин — продукт распада динарфина А. Однако препродинарфин и препроэнкефалин кодируются разными генами (Evans et al., 1988). В молекуле препродинарфина содержатся дополнительные фрагменты Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu, что позволило идентифицировать несколько новых опиоидных пептидов, в том числе динарфин В и альфа-неоэндофин (см. табл. 13.1). Как и в случае с дополнительными энкефалиновыми пептидами, содержащимися в молекуле препроэнкефалина, физиологическая значимость этих динарфинов остается неясной.

Бета-эндофин — третий член семейства опиоидных пептидов (Evans et al., 1988; Li, Chung, 1976). Он содержит те же первые 5 аминокислот, что и [Met⁵] энкефалин. Бета-эндофин является самым крупным опиоидным пептидом. Как и другие опиоиды, он образуется из крупного белка-предшественника — препроопиомеланокортина (рис. 13.1) (Li, Chung, 1976). Из этого единого предшественника образуются также адренокортикотропный гормон (АКТГ), являющийся одним из гормонов стресса, а также меланоцитостимулирующий гормон (МСГ). Физиологические механизмы

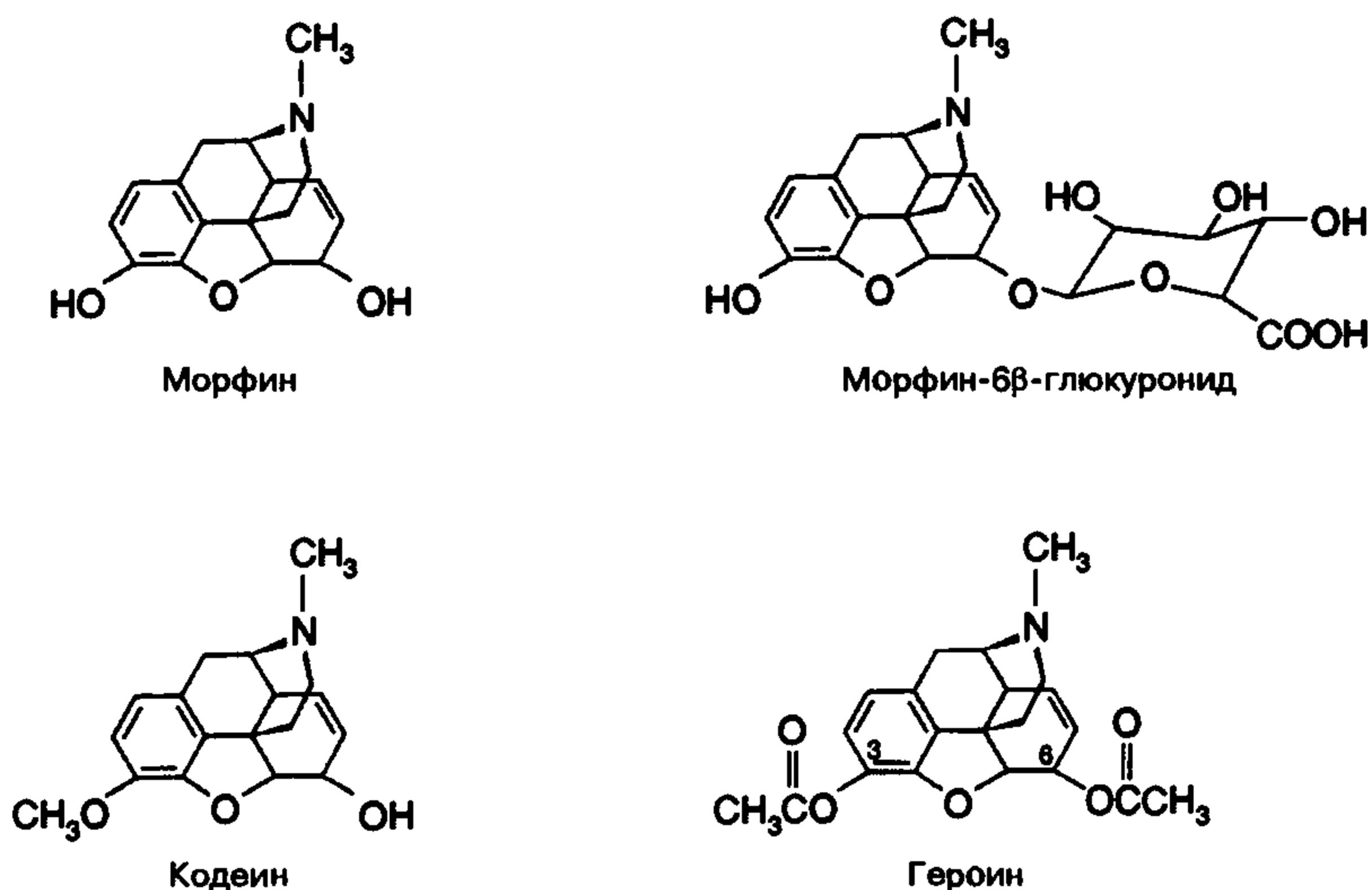


Рис. 13.1. Структура морфина и близких к нему опиоидов

устроены таким образом, что бета-эндорфин высвобождается под влиянием тех же стимулов, что и АКТГ. Этот факт стал основой для интересного предположения, согласно которому выделение бета-эндорфина может объяснить снижение реакции на боль во время стресса.

Опиоидные пептиды имеют целый ряд общих особенностей помимо одинакового NH_2 -конца. Все они оказывают анальгетический эффект и могут взаимодействовать с различными классами опиоидных рецепторов, но отличаются сродством и избирательностью. Кроме того, все они физиологически лабильны ввиду наличия высокоактивных пептидаз. Усилия фармакологов в настоящее время привели к созданию более стабильных соединений, многие из которых содержат D-аланин на второй позиции (Evans et al., 1988). Более того, стало возможным создавать пептиды с высокоизбирательным действием на различные типы опиоидных рецепторов, что делает их полезными для идентификации различных опиоидных систем. Некоторые из этих соединений представлены в табл. 13.1.

Основная проблема в области фармакологии опиоидов заключается в том, что, несмотря на многолетние поиски, эндогенный лиганд μ -опиоидных рецепторов остается неизвестным. Хотя некоторые пептиды (например, бета-эндорфин) имеют высокое сродство к μ -рецепторам, нет убедительных доказательств, что именно они представляют собой их эндогенный лиганд. Недавно был идентифицирован новый класс опиоидных пептидов — эндоморфины (см. табл. 13.1) (Zadina et al., 1997). В отличие от других опиоидных пептидов, эндоморфины обладают высоким сродством и селективностью по отношению к μ -рецепторам. Однако их фармакологические особенности только начинают изучаться, и необходимы дополнительные исследования для установления их роли.

Несколько групп исследователей идентифицировали еще один пептид, относящийся к семейству опиоидов, — орфанин FQ (Reinscheid et al., 1995), или ноцицептин (OFQ/N) (Meunier et al., 1995). Первоначально он был идентифицирован как лиганд клонированного члена семейства опиоидных рецепторов (Pan et al., 1994, 1995, 1996 a-b; Bunzow et al., 1994; Lachowicz et al., 1995; Mollereau et al., 1994; Wang et al., 1994; Wick et al., 1994; Uhl et al., 1994; Keith Jr. et al., 1994; Chen et al., 1994; Fukuda et al., 1994): OFQ/N — гептадекапептид, во многом гомологичный динорфину А. Однако начало аминокислотной последовательности

с фенилаланина отличает это соединение от традиционных опиоидных пептидов. Кроме того, он обладает уникальными фармакологическими свойствами. При неодинаковой чувствительности к разным типам опиоидных рецепторов все натуральные опиоидные пептиды обладают, по крайней мере, умеренным сродством ко всем опиоидным рецепторам. В то же время OFQ/N не имеет существенного сродства ни к одному из традиционных типов опиоидных рецепторов (Foddi, Mennini, 1997; Ardati et al., 1997; Dooley, Houghten, 1996; Reinscheid et al., 1995; Mathis et al., 1997; Meunier et al., 1995). Более того, ни один из традиционных опиоидных лигандов, пептидов или алкалоидов не связывается с OFQ/N-рецепторами столь же активно, как с традиционными опиоидными рецепторами.

Фармакология OFQ/N сложна. С одной стороны, OFQ/N четко активирует антианальгетические системы, которые устраняют анальгезию, вызванную опиоидными и неопиоидными средствами (Rossi et al., 1997; Reinscheid et al., 1995; Hara et al., 1997; Tian et al., 1997; Grisel et al., 1996; Mogil et al., 1996a; Mogil et al., 1996b; Meunier et al., 1995). Но в других экспериментальных ситуациях OFQ/N оказывал сильный анальгетический эффект (Xu et al., 1996; King et al., 1997; Tian et al., 1997; Rossi et al., 1996, 1997). Эти данные позволили предположить существование нескольких подтипов OFQ/N-рецепторов, которые только начали исследоваться. OFQ/N-система может послужить перспективной мишенью для разработки анальгетических средств. Способность этого соединения активировать сильные антианальгетические системы дает основание предположить, что терапевтическое действие могут оказывать антагонисты OFQ/N-рецепторов. С другой стороны, возможна разработка аналогов OFQ/N с анальгетическим действием, которые, в отличие от исходного соединения, лишены антианальгетических свойств.

Опиоидные рецепторы

Изучение опиоидных рецепторов в значительной степени зависит от разработки новых соединений. До открытия опиоидных пептидов фармакология опиоидных средств основывалась исключительно на изучении морфина и близких к нему алкалоидов. Натуральные производные алкалоидов, включая морфин и кодеин (см. рис. 13.1), а также тебаин (еще один алкалоид, содержащийся в опийном маке) являлись стартовым материалом для создания многих полусинтетических соединений (Reisine, Pasternak, 1996). Тысячи соединений были синтезированы в надежде получить вещество, способное облегчить боль и при этом лишённое побочных эффектов, которые были характерны для известных алкалоидов. Хотя большинство из этих новых препаратов воспроизводили эффекты морфина, у нескольких были обнаружены необычные фармакологические свойства. Налорфин, по структуре сходный с морфином (рис. 13.2), был первым антагонистом мю-рецепторов. С его помощью впервые удалось продемонстрировать существование различных типов опиоидных рецепторов. Клинические исследования показали, что низкие дозы налорфина устраняют анальгезию, вызванную морфином. Тем не менее, при увеличении дозы налорфина анальгезия восстанавливалась, что позволило исследователям (Martin et al., 1976) выдвинуть гипотезу о втором типе опиоидных рецепторов, опосредующих налорфиновую анальгезию.

Концепция множественности опиоидных рецепторов (табл. 13.2) разрабатывалась благодаря интенсивным фармакологическим и биохимическим исследованиям, которые стали возможными во многом, благодаря появлению большого количества новых опиоидных агонистов и антагонистов (Reisine, Pasternak, 1996; Pasternak, 1993). С помощью этих соединений различные рецепторы можно легко отличить друг от друга, несмотря на то, что они имеют много общих свойств. Все типы опиоидных

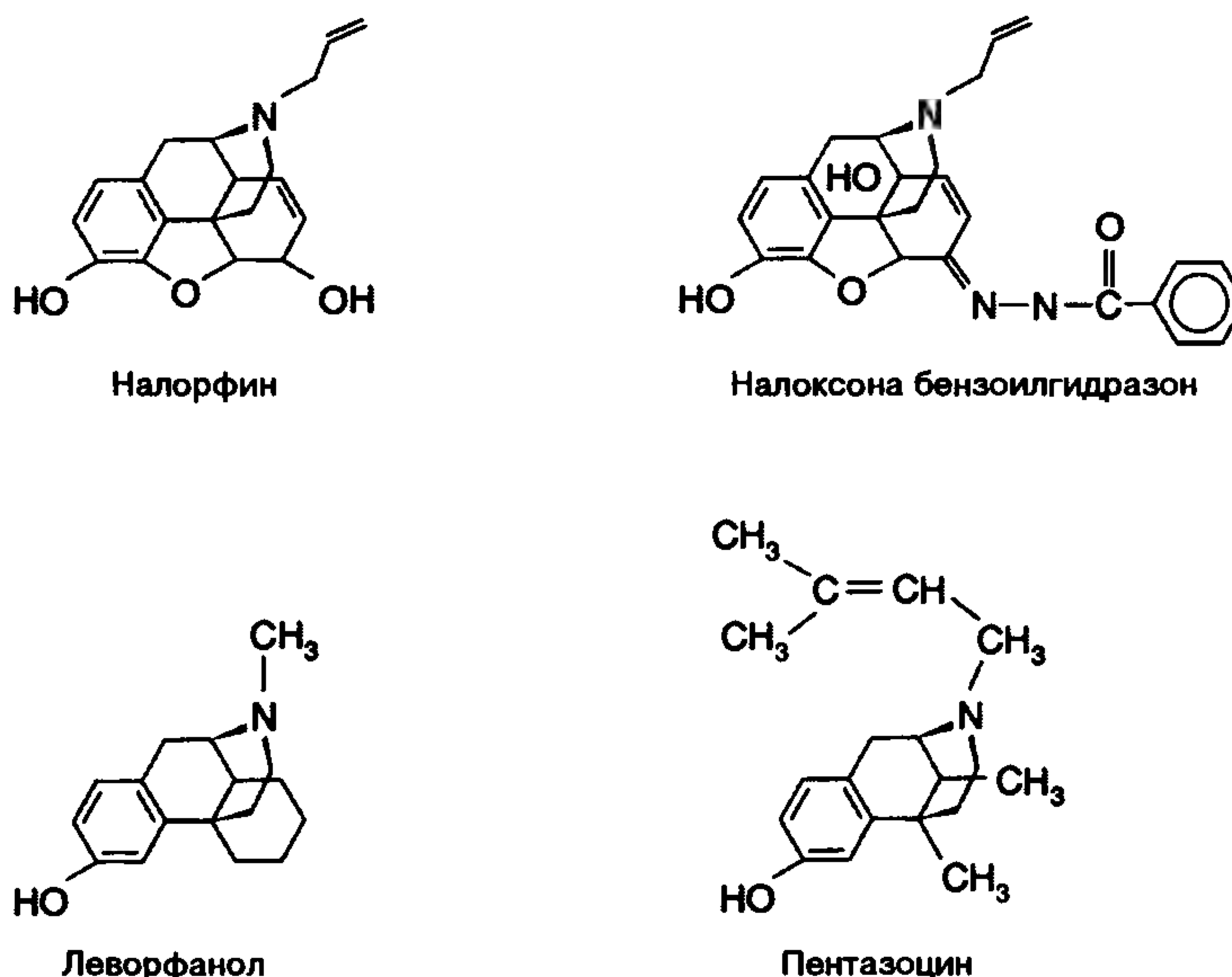


Рис. 13.2. Структура опиоидов — агонистов каппа-рецепторов

рецепторов способны вызывать анальгезию с помощью собственных, свойственных только им механизмов. Истинность этого положения доказывается способностью высокоселективных антагонистов опиоидных рецепторов блокировать действие только одного класса опиоидов и отсутствием перекрестной толерантности между высокоселективными препаратами. Таким образом, практически все типы опиоидных рецепторов могут служить мишенью для вновь разрабатываемых анальгетиков.

Мю-рецепторы. Мю-рецепторы — первые опиоидные рецепторы, которые были идентифицированы при исследовании рецепторного связывания (Terenius, 1973; Simon et al., 1973; Pert, Snyder, 1973). Вскоре удалось выявить подтипы μ -рецепторов (Pasternak et al., 1980a; Hahn et al., 1982a; Nishimura et al., 1984a; Rothman et al., 1987a; Lutz et al., 1984a, 1985a; Toll et al., 1984a; Pasternak, Snyder, 1975a). Хотя исследования рецепторного связывания сыграли важную роль в выявлении двух подтипов рецепторов, их наиболее важные отличия были установлены при исследовании их связи с поведенческими изменениями (см. табл. 13.2) (Ling et al., 1983, 1985, 1986; Pasternak et al., 1980; Heyman et al., 1988; Pasternak et al., 1980; Pick et al., 1991; Paul, Pasternak, 1988; Paakkari et al., 1993; Kamei et al., 1993; Janik et al., 1992). Селективные антагонисты μ_1 -рецепторов позволили четко дифференцировать эффекты активации двух подтипов μ -рецепторов. Блокируя системный и супраспинальный эффекты морфина, они не влияли на моторику желудочно-кишечного тракта и не вызывали угнетения дыхания. Дополнительные исследования позволили установить, что указанные подтипы опосредуют и многие другие эффекты морфина. Фармакология двух подтипов μ -рецепторов была подробно проанализирована в ряде публикаций (Reisine, Pasternak, 1996; Pasternak, 1993).

Сравнительно недавно был идентифицирован третий член семейства μ -рецепторов, который опосредует действие исключительно сильного метаболита морфина морфин-6 β -глюкуронида (М6Г) — рисунок 13.1 (Rossi et al., 1996a; Pasternak, Standifer, 1995a; Russi et al., 1995a). М6Г — один из основных метаболитов морфина; при длительном введении морфина концентрация М6Г в крови превосходит уровень в крови самого морфина (Tiseo et al., 1995). На экспериментальных

моделях показано, что при системном введении М6Г активнее морфина почти в 2 раза (Paul et al., 1989; Yoshimura et al., 1973; Shimomura et al., 1971; Latsch et al., 1996; Thompson et al., 1995; Grace, Fee, 1996). Таким образом, анальгетический эффект у больных, которым длительно вводят морфин, может преимущественно обеспечиваться М6Г. Значение М6Г может еще возрастать при почечной недостаточности, так как выведение с мочой — основной путь экскреции этого соединения (D'Honnin et al., 1994). Если удастся обойти гематоэнцефалический барьер (например, вводя препарат непосредственно в мозг лабораторным животным), М6Г оказывается более чем в 100 раз активнее, чем морфин (Pasternak et al., 1987; Paul et al., 1989).

Целый ряд данных показывает, что М6Г вызывает анальгезию, действуя на новый подтип рецептора. Исследования с использованием клонa μ_1 -опиоидных рецепторов (MOR-1) выявили значительные различия между М6Г и морфином (Rossi et al., 1995a, 1996a, 1997a). Генетические исследования поддерживают эту концепцию. Так, М6Г может вызывать анальгезию у мышей линии СХВК, которые нечувствительны к морфину (Rossi et al., 1996a). Но еще более впечатляющим доказательством может служить сохранение анальгетического эффекта М6Г у мышей с инактивированным («выбитым») геном, кодирующим μ_1 -опиоидный рецептор, которые нечувствительны к морфину. Наконец, сообщалось о создании селективного антагониста М6Г-рецепторов (Brown et al., 1997). Значимость М6Г-рецепторов подкрепляется их ролью в действии других опиоидов. Фентанил, широко используемый в анестезиологии и лечении боли, действует не только через традиционные μ -рецепторы, но и через М6Г-рецепторы. В списке препаратов, активирующих М6Г-рецепторы, содержится и героин (Rossi et al., 1996a). Таким образом, существуют три независимых друг от друга подтипа μ -опиоидных рецепторов.

Дельта-рецепторы. Дельта-опиоидные рецепторы были впервые выявлены при исследовании мышиногo биопрепарата, на котором удалось отдифференцировать действие энкефалинов от действия морфина (Lord et al., 1977). Вскоре были идентифицированы высокоселективные (энкефалин-селективные) дельта-связывающие участки в головном мозге (Chang et al., 1979, 1980; Lord et al., 1977). Исследование этих рецепторов облегчалось появлением широкого ряда высокоселективных пептидных и алкалоидных агонистов и антагонистов, включая антагонист налтриндол (Pasternak, 1993; Reisine, Pasternak, 1996). На экспериментальных моделях боли препараты, взаимодействующие с дельта-рецепторами, оказались эффективными анальгетиками. Поскольку они действовали независимо от традиционных μ -рецепторов, отсутствовала перекрестная толерантность между ними и морфином или другими средствами, действующими на μ -рецепторы. Дельта-препараты отличались по профилю побочных эффектов от других опиоидов и не вызывали типичные проявления зависимости на экспериментальных моделях. В настоящее время, несмотря на значительные усилия, не удалось разработать дельта-анальгетик, пригодный для клинической практики. Получены данные, свидетельствующие о наличии двух разных подтипов дельта-рецепторов (δ_1 и δ_2), которые были идентифицированы с помощью серии новых агонистов и антагонистов (Chakrabarti et al., 1993; Mattia et al., 1991; Jiang et al., 1991; Vanderah et al., 1994). Необходимы дополнительные исследования для изучения возможностей фармакологического воздействия на эту рецепторную систему.

Каппа-рецепторы. Семейство каппа-рецепторов было первым доказательством множественности типов опиоидных рецепторов (Iwamoto, Martin, 1981; Martin, 1967; Martin et al., 1976). На основе опубликованных результатов клинических испытаний эффективности комбинации налорфина и морфина (Houde, Wallenstein, 1956; Lasagne, Beecher, 1954), Martin (1967) выдвинул концепцию «рецепторного дуализма». На основе этой концепции Martin предложил классификацию опиоидных рецепторов, разделив их на μ -рецепторы и каппа-рецепторы. Эта классификация широко используется и в настоящее время (Martin et al., 1976). Обычно выделяют два основных подтипа внутри семейства каппа-рецепторов, однако детальные исследования связывания свидетельствуют о существовании четырех подтипов (Paul et al., 1990, 1991; Cheng

et al., 1992, 1995; Gistrak et al., 1990; Clark et al., 1989). θ_1 -рецепторы были идентифицированы с помощью высокоселективного синтетического агониста U50,488H и антагониста норбиналторфимина (VonVoightlander et al., 1983; Portoghesi et al., 1987). Динорфин А — эндогенный лиганд этих рецепторов, к которым он обладает исключительно высоким сродством (Chavkin et al., 1982; Chavkin, Goldstein, 1981). Тем не менее, селективность динорфина А относительна, поскольку он обладает также высоким сродством к другим типам опиоидных рецепторов. По фармакологическому профилю препараты, воздействующие на каппа-рецепторы, отличаются от других опиоидов. Обладая анальгетическим действием, они лишь в слабой степени тормозят моторику желудочно-кишечного тракта и вызывают угнетение дыхания. Тем не менее, им также свойственен диуретический эффект, что может иметь важное клиническое значение. Клиническое действие целого ряда опиоидных препаратов (по крайней мере, частично) опосредовано θ_1 -рецепторами. Наиболее широко применяемым препаратом этого типа является пентазоцин (см. рис. 13.2) (Chien, Pasternak, 1995). Несколько высокоселективных препаратов, действующих на θ_1 -рецепторы, подверглись клиническим испытаниям, но были отставлены из-за побочных эффектов в виде дисфории или психотомиметического действия. Препараты, действующие на θ_1 -рецепторы, могут приобрести важное клиническое значение, если удастся отделить их побочные эффекты от анальгетической активности.

θ_3 -рецепторы также имеют важное значение, с точки зрения клинической перспективы. Выявляемые с помощью нового опиоидного препарата налоксонбензоилгидразона (Gistrak et al., 1990; Price et al., 1989; Clark et al., 1989; Paul et al., 1990), θ_3 -рецепторы ответственны за анальгетическое действие налорфина (Paul et al., 1991) и опосредуют реакцию на другие препараты, например, налбуфин (Pick et al., 1992) и леворфанол (Tive et al., 1992) (см. рис. 13.2). Как и другие типы опиоидных рецепторов, θ_3 -рецепторы отличаются степенью сродства с теми или другими опиоидными средствами, что может быть использовано для их фармакологической идентификации.

Молекулярная биология опиоидных рецепторов

Опиоидные рецепторы представляют собой протеин G-связанные рецепторы с 7 трансмембранными доменами. δ_1 -опиоидный рецептор (DOR-1) был первым клонированным опиоидным рецептором (Evans et al., 1992; Kieffer et al., 1992). Вскоре после этого удалось клонировать μ_1 -рецептор — MOR-1 (Bare et al., 1994; Min et al., 1994; Kozak et al., 1994; Chen et al., 1994; Uhl et al., 1994; Eppler et al., 1993; Thompson et al., 1993) и θ_1 -рецептор — KOR-1 (Simonin et al., 1995; Knapp et al., 1995; Liu et al., 1995; Yasuda et al., 1993; Minami et al., 1993), а также новый член семейства опиоидных рецепторов — ORL₁/KOR-3 (Pan et al., 1994, 1995, 1996a-b; Wick et al., 1995b; Fukuda et al., 1994b; Mollereau et al., 1994b; Wang et al., 1994b; Bunzow et al., 1994b; Chen et al., 1994b; Lachowicz et al., 1995b; Wick et al., 1994b; Keith Jr. et al., 1994b; Uhl et al., 1994b; Pan et al., 1994b, 1995, 1996a-b). Различные типы рецепторов высокомолекулярны (особенно в трансмембранных областях) и являются членами одного рецепторного семейства. Гены, кодирующие все эти рецепторы, содержат множественные экзоны, которые в процессе сплайсинга могут объединяться различным образом. Однако фармакологическая значимость возникающих при этом вариантов остается неясной. При экспрессии в клеточных линиях различные клоны клеточной ДНК генерируют рецепторы, имеющие те же аффинитет и избирательность, что и рецепторы в ткани мозга.

Много усилий было приложено к выявлению связи между клонированными рецепторами и эффектом опиоидов. Первоначально для этого прибегали к инактивации (устранению) того или иного типа рецепторов (Pasternak, Standifer, 1995). Идентифицировав участок ДНК, который комплементарен уникальным регионам мРНК, кодирующей различные клонированные рецепторы, стало возможным предотвращать продукцию одного из рецепторов, не влияя на синтез других. С помощью этого подхода удалось показать, что спинальная дельта-аналгезия опосредуется DOR-1 (Lai et al., 1994; Standifer et al., 1994), анальгетический эффект морфи-

на — MOR-1 (Rossi et al., 1994a, 1995a, 1996a), а каппа-анальгезия — KOR-1 (Adams et al., 1994; Chien et al., 1994). Мыши, у которых были инактивированы различные типы опиоидных рецепторов, также использовались для исследования функциональной корреляции между генами и поведенческими эффектами. Так, мыши, у которых был инактивирован ген, кодирующий MOR-1, были нечувствительны к морфину (Tian et al., 1997; Sora et al., 1997; Matthes et al., 1996).

Несмотря на последние достижения, в фармакологии опиоидных систем остается много вопросов. Прежде всего, не ясны взаимоотношения между четырьмя клонированными рецепторами и многочисленными подтипами рецепторов, выделенными фармакологически (Pasternak, 1993). Хотя сообщалось о возможной продукции нескольких вариантов мю-рецепторов в результате альтернативного сплайсинга (Zimprich et al., 1994; Bare et al., 1994), они не соответствуют фармакологически выделенным подтипам мю-рецепторов. Исследование профиля активности морфина, МБГ и героина у мышей, лишенных мю-рецепторов, выявило существенные различия в чувствительности к этим препаратам. Необходимы дальнейшие исследования, с тем чтобы определить, являются ли фармакологически идентифицированные подтипы рецепторов продуктами отдельных генов или результатом альтернативного сплайсинга уже идентифицированных генов. Аналогичные вопросы существуют и в отношении дельта-рецепторов (Rossi et al., 1997b), которых было выделено два подтипа, а также OFQ/N-рецепторов (Pasternak, Standifer, 1995; Pan et al., 1994, 1995). Четвертый клонированный представитель семейства опиоидных рецепторов KOR-3/ORL₁ обладает высоким сродством к OFQ/N, но не к традиционным опиоидам. С помощью ряда исследований на молекулярном уровне выявлены тесные взаимоотношения между KOR-3/ORL₁ и θ_3 -рецепторами.

ПАТОГЕНЕЗ БОЛИ

Острая боль обычно сигнализирует о реальном или возможном воздействии повреждающего раздражителя. С другой стороны, хроническая боль — не просто продолженная во времени острая боль. Персистирующее повреждение тканей с активацией ноцицепторов, особенно при наличии воспаления, вызывает фармакологические, физиологические и структурные изменения в структурах ЦНС, участвующих в процессе обработки ноцицептивной информации (Wolfe, 1994). Эти изменения могут быть связаны со многими механизмами, но особенно важное значение может иметь активация глутаматных N-метил-D-аспартат (NMDA) -рецепторов.

Некоторые клиницисты применяют термин «хроническая боль» для описания состояния больных, которые предъявляют жалобы на длительно сохраняющуюся боль в отсутствие явного повреждения тканей. Для хронической боли характерны изменение симпатической активности и развитие стойких вегетативных симптомов, в том числе снижения аппетита, недомогания, расстройств сна, раздражительности. Психологические составляющие хронической боли часто характеризуются депрессией, страхом и другими аффективными расстройствами. Они имеют ключевое значение в понимании степени ограничения жизнедеятельности у больных с хронической болью (Anonymous, 1992). Обычно хроническая боль не предупреждает пациента о повреждении тела или его возможности и таким образом не выполняет полезной сигнальной функции.

С клинической точки зрения, выделяют несколько типов боли: соматическая, висцеральная, невропатическая, а также комплексный региональный болевой синдром, ранее обозначавшийся как «симпатико-зависимая боль» (табл. 13.3) (Stanon-Hicks et al., 1995; Payne, 1997).

Таблица 13.3. Типы боли

Тип боли	Примеры	Предполагаемые механизмы
Ноцицептивная	Артрит, переломы костей, костные метастазы, целлюлит	Стимуляция ноцицепторов
Висцеральная	Панкреатит, язва желудка, инфаркт миокарда	Стимуляция ноцицепторов
Невропатическая	Опоясывающий лишай, центральная боль, диабетическая невропатия, невралгия тройничного нерва	Эктопические разряды в нервной системе, спонтанная активность в нервах, формирование невромы, другие
Комплексный региональный болевой синдром	Стойкая локальная боль после травмы с признаками или без признаков вовлечения симпатической системы	Сенситизация нейронов спинного мозга, эфферентная передача, другие

Ноцицептивная (соматическая) боль. Ноцицептивная (соматическая) боль — самый частый вариант боли, возникающий в результате стимуляции ноцицепторов в коже и глубоких скелетно-мышечных тканях. Обычно она четко ограничена зоной патологии и может ощущаться в поверхностных кожных или более глубоких мышечно-скелетных структурах.

Висцеральная боль. Висцеральная боль возникает вследствие ишемии, инфильтрации, компрессии, внутреннего растяжения, перекручивания или натяжения внутренних органов грудной и брюшной полости или полости малого таза. Обычно эта боль локализована нечетко и сопровождается тошнотой, рвотой, гипергидрозом, особенно если бывает острой. Висцеральная боль часто отражается в кожные зоны, удаленные от места поражения. В качестве примера может служить боль при инфаркте миокарда, которая довольно часто ощущается в нижней челюсти, левой руке или характеризуется ощущением сжатия глубоко за грудиной, а также боль при раздражении диафрагмы, которая часто ощущается в плече. В этих кожных зонах может не только ощущаться отраженная боль, но и выявляться местная болезненность, что влечет за собой диагностические трудности (Сервего, 1994). Висцеральная боль опосредована симпатической и парасимпатической системами. Сравнительно недавно в висцеральных тканях обнаружены так называемые «немые» ноцицепторы (Gebhart, 1995). Эти ноцицепторы остаются неактивными, пока не подвергаются сенситизации воспалительными или иными химическими раздражителями, но в состоянии сенситизации приобретают многие нейрофизиологические характеристики, свойственные ноцицепторам соматических нервов. Сенситизация «немых» висцеральных ноцицепторов имеет значение в патогенезе хронической абдоминальной боли, связанной, например, с воспалительными заболеваниями толстого кишечника.

Невропатическая боль. Невропатическая боль возникает в результате повреждения периферической и/или центральной нервной системы (Casey, 1991). Боль, возникающая в результате повреждения периферических нервов, которое частично или полностью прерывает поток сенсорной афферентации между периферическими и центральными нервными структурами, называется *деафферентационной*. Боль при повреждениях спинного или головного мозга, например, вследствие инсульта, демиелинизирующего

заболевания или черепно-мозговой травмы, называется *центральной* болью. Недавно разработанная экспериментальная модель невропатической боли позволила изучать нейрофизиологические и фармакологические корреляции между повреждением нервных структур и болью (Tal, Bennet, 1993).

Точное выяснение патогенеза боли у данного конкретного больного редко бывает возможным, поскольку у одного и того же пациента нередко сочетаются сразу несколько патофизиологических механизмов. Тем не менее клиническая оценка механизма боли часто имеет важное значение для диагностики и лечения (Payne, 1997). Например, пароксизмальная или простреливающая боль должна настораживать врача в отношении ее невропатической этиологии, даже при отсутствии явных нарушений чувствительности и двигательных функций или изменений рефлексов. Применение трициклических антидепрессантов или антиконвульсантов может принести успех в лечении подобной стреляющей боли, когда традиционные анальгетики, в том числе опиоиды и нестероидные противовоспалительные препараты, оказываются неэффективными (Swerdlow, 1984; Max, 1995).

Комплексный региональный болевой синдром (рефлекторная симпатическая дистрофия). Симпатическая нервная система часто вовлечена в патогенез соматической, висцеральной и невропатической боли, хотя ее роль плохо исследована и недавно была поставлена под сомнение (Verdugo, Ochoa, 1994). Рефлекторная симпатическая дистрофия или симпатически поддерживаемая (симпатико-зависимая) боль в настоящее время обозначается как *комплексный региональный болевой синдром (КРБС)*, чтобы избежать упоминаний об имеющем или не имеющем место вовлечении симпатической нервной системы (Stanton-Hicks et al., 1995). Выделены два типа КРБС. Тип I характеризуется классическими проявлениями, которые не связаны с первичным повреждением периферических нервов. Тип II соответствует состоянию, которое традиционно обозначалось как каузалгия, и характеризуется повреждением периферических нервов. При любом из этих вариантов КРБС могут выявляться симптомы региональной симпатической гиперактивности, а боль может реагировать на симпатические блокады и таким образом иметь симпатико-зависимый характер. Однако эти проявления могут уменьшаться и под влиянием традиционных анальгетиков без воздействия на симпатическую нервную систему. Сопутствующие проявления повреждения нервов или дистрофические изменения, в том числе атрофия мышц и остеопороз, а также нейрофизиологические признаки повреждения нервов не позволяют спрогнозировать реакцию на лечение (Treede et al., 1992).

Принципы оценки боли

Первый шаг к успешной терапии боли — тщательная и точная оценка жалоб больного (табл. 13.4). К сожалению, многие врачи не умеют правильно оценивать боль. В одном из крупных проспективных исследований лечения боли при злокачественных новообразованиях у 63% из 1170 обследованных врачей отсутствие надлежащих навыков оценки боли было основной причиной неадекватной терапии их пациентов (Von Roenn et al., 1993). При обследовании больного с вновь возникшей или недавно возобновившейся болью нужно обратить внимание на несколько ключевых пунктов (табл. 13.4).

Таблица 13.4. Принципы ведения больного с болью

1. Организуйте поддержку для больного и его семьи, обсудите текущие проблемы, возможные опасения на будущее.
2. Подробно расспросите больного, уточните характер боли, с помощью простых тестов оцените ее интенсивность. Доверяйте словам больного Измеряйте интенсивность боли и степень ее ослабления с помощью цифровой оценочной шкалы (0–10) или визуальной аналоговой шкалы Установите факторы, которые усиливают и ослабляют боль, уточните влияние движения Оцените влияние боли на психологическое состояние и жизнедеятельность больного и его семьи Оцените наличие признаков депрессии, тревоги или дискомфорта и проведите их коррекцию Узнайте, как больной и его семья справлялись с предшествующими стрессовыми ситуациями Установите, не злоупотребляли ли больной и члены его семьи в последнее время или в прошлом психоактивными веществами
3. Установите причину боли Проведите тщательный общий и неврологический осмотр и соответствующие лабораторные и визуализационные методы исследования для установления наличия и распространенности соматической, висцеральной или неврологической патологии Оцените активность заболевания (например, исследуйте опухолевые маркеры у больных со злокачественными новообразованиями, численность CD4 у больных СПИДом, уровень гемоглобина и выраженность гемолиза при серповидно-клеточной анемии и т.д.) Исключите дополнительные причины боли (например, инфекцию или другие заболевания или расстройства) Рационально используйте анальгетики, чтобы облегчить диагностическое исследование Проведите лечение первопричины боли, по возможности с помощью специфической терапии
4. Постоянно пересматривайте потребность пациента в анальгетиках, проведите повторное обследование при жалобах на новые болевые ощущения

При сборе анамнеза важно отметить локализацию, качественные характеристики, продолжительность, интенсивность, временной профиль, факторы, усиливающие и облегчающие боль. Клиницист должен получить информацию о степени повреждения тканей и органов, связанного с данным заболеванием или расстройством. Хотя интенсивность боли не всегда коррелирует с уровнем патоморфологических изменений, особенно при таких заболеваниях, как злокачественные новообразования, СПИД, серповидно-клеточная анемия. Усиление боли часто отражает прогрессирование заболевания. Психологические факторы играют важную роль в лечении боли. В связи с этим особое внимание следует уделить оценке психологического состояния больного, психологическим приемам, с помощью которых он склонен решать свои жизненные проблемы, степени семейной и социальной поддержки. У больных с заболеваниями, потенциально угрожающими жизни, обсуждение прогноза с лечащим врачом, больным и его семьей имеет исключительное значение и существенно влияет на восприятие боли.

Детальное физикальное обследование с акцентом на неврологическом осмотре всегда имеет важное значение, особенно при боли невропатического характера. Следует оценить и психический статус больного, поскольку это позволяет оценить, насколько критичен он к своему состоянию и насколько реальны его жалобы на боль.

Для выявления причины боли часто необходимо дополнительное обследование. Врач должен сам оценить данные рентгенологического исследования, с тем чтобы

определить, получены ли изображения именно тех зон нервной системы, которые имеют отношение к заболеванию, и оценить клиническую значимость выявленных изменений. Важно учитывать, что выявляемые изменения не всегда являются причиной боли. Например, в одном из исследований у многих больных с болью в спине при МРТ были выявлены изменения, однако они не соответствовали жалобам больных (Deуо, 1994). Констатация прогрессирования заболевания может помочь идентифицировать причину боли задолго до того, как проявятся объективные физикальные или радиологические признаки. Для успешной терапии решающее значение имеет динамическое наблюдение за больным с возможной переоценкой диагностического значения тех или иных симптомов, особенно если боль не регрессирует.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ

Для лечения боли разработаны несколько терапевтических стратегий (табл. 13.5). Хотя фармакотерапия составляет основу лечения большинства случаев боли, вызванной соматическими или неврологическими заболеваниями, опытные специалисты по лечению боли разрабатывают индивидуальные программы лечения, включающие дополнительные возможности лечения. Хотя в оставшейся части главы рассматриваются лишь вопросы фармакотерапии боли, применение анальгетических средств всегда предполагает адекватную оценку боли, при этом целью лечения должно быть не только ослабление боли, но и максимально возможное функциональное улучшение. Анальгетики, чаще всего используемые в лечении острой и хронической боли, приведены в таблицах 13.6, 13.7, 13.8 и рассматриваются в следующем разделе.

Мю-анальгетики

Морфин. Морфин остается наиболее широко используемым опиоидным анальгетиком, золотым стандартом, с которым принято сравнивать активность всех других препаратов. Поскольку большинство опиоидов, используемых в клинической практике, являются химическими производными морфина, неудивительно, что многие из них обладают аналогичными фармакологическими свойствами и классифицируются как препараты, действующие на мю-рецепторы. К достоинствам морфина следует отнести низкую стоимость и доступность. Его практическая значимость в последние годы еще более увеличилась в связи с появлением лекарственных форм с замедленным высвобождением, которые действуют до 24 часов.

Морфин и родственные ему препараты имеют несколько точек приложения в нервной системе. В экспериментальных исследованиях отмечен выраженный анальгетический эффект после микроинъекции морфина в специфические зоны мозга, например, околоспинальное серое вещество, большое ядро шва, голубое пятно. Морфин проявляет также сильные анальгетические способности при введении на спинальном уровне. Поэтому он широко используется для эпидурального и интратекального (эндолюмбального) введения. На спинальном уровне опиоиды действуют на уровне заднего рога — области с высокой плотностью опиоидных ре-

Таблица 13.5. Стратегии лечения боли

Тип лечения	Клинические примеры	Терапевтические примеры
Фармакологическое	Основа терапии большинства болевых синдромов	См. табл. 13.6, 13.7, 13.8
Поведенческая терапия/психотерапия	Полезны при всех болевых синдромах для лечения сопутствующей тревоги и совершенствования защитных стратегий больного и членов его семьи	Глубокое дыхание, методики релаксации, методики когнитивной и поведенческой психотерапии
Анестезиологическое	Боль связана с поражением периферических нервов или корешков спинномозговых нервов Срединная или двусторонняя боль на уровне грудной клетки или ниже	Эпидуральное или эндолюмбальное введение анальгетиков
Нейрохирургическое	Боль, резистентная к анальгетикам и анестезиологическим вмешательствам	Хордотомия или миелотомия Гипофизэктомия при диффузной метастатической костной боли
Физическое	Скелетно-мышечные боли и мышечные спазмы	Локальное применение тепла, холода, ультразвука

цепторов. Кроме того, морфин и родственные соединения действуют и на периферические структуры, вероятно, напрямую воздействуя на ноцицептивные волокна, вовлеченные в процесс восприятия боли. При системном введении опиоидные препараты, вероятно, действуют сразу на несколько уровней. Это имеет важное значение, поскольку различные системы взаимодействуют синергически. Например, экспериментальные исследования четко продемонстрировали, что дозу морфина, необходимую для анальгезии, можно снизить в 5–10 раз, если ее поделить между супраспинальными и спинальными зонами (Yeung, Rudy, 1980). Не менее важно, что периферические механизмы синергичны с центральными (Kolesnikov et al., 1996). Толерантность к анальгетическому действию морфина в значительной степени зависит от снижения чувствительности периферических структур морфина и ослабления центрально-периферической синергии (Kolesnikov et al., 1996). Таким образом, анальгетическое действие морфина отражает сложное взаимодействие между периферической, спинальной и супраспинальными системами.

Анальгезия морфином опосредована мю-рецепторами. Многие побочные эффекты трудно избежать, поскольку они также опосредованы теми же рецепторами. Как и анальгезия, эти побочные эффекты могут быть устранены с помощью антагонистов опиоидных рецепторов, например, с помощью налоксона. Одним из наиболее частых побочных эффектов, возникающих при лечении морфином, являются запоры, связанные с воздействием препарата на желудочно-кишечный тракт. Запоры возникают вследствие комбинированного действия на мю-рецепторы в ЦНС и периферические нервные сплетения в мышечном слое кишечной стенки. Поскольку запоры возникают часто, необходимы специальные меры по их предупреждению (например, диета или назначение слабительных), которые следует начинать сразу же с началом введения препарата. Решение этой проблемы имеет важное значение, поскольку лечение опиоидами может привести к кишечной непроходи-

Таблица 13.6. Опиоиды, часто используемые для лечения боли при злокачественных новообразованиях

<i>Опиоиды II ступени по ВОЗ</i>	<i>Обычная начальная доза</i>	<i>Примечание</i>
Кодеин с ацетминофеном или аспирином Тайленол #2 (15 мг кодеина) Тайленол #3 (30 мг кодеина) Тайленол #4 (60 мг кодеина)	60 мг каждые 3–4 ч внутрь	Не превышать предельно допустимые дозы ацетаминифена или аспирина
Гидрокодон с ацетаминифеном или аспирином Лорцет, лортаб, викодан, др.	10 мг каждые 3–4 ч внутрь	То же; викодан-ES содержит в 1 таблетке 750 мг аспирина
Оксикодон с ацетаминифеном или аспирином Перкоцет, перкодан, тайлокс, др.	5 мг каждые 3–4 ч внутрь	
Трамадол	50 мг 4 раза в день внутрь	Часто отмечается тошнота. При превышении дозы 400 мг/сут возможны эпилептические припадки
<i>Опиоиды II-III ступени по ВОЗ</i>		
Морфин С немедленным высвобождением	30 мг каждые 3–4 ч внутрь 10 мг каждые 3–4 ч в/в	Выпускается также в свечах Может применяться для восстановления анальгезии при использовании препаратов с контролируемым высвобождением
С замедленным высвобождением МС-Контин, ораморф	30 мг каждые 12 ч внутрь	МС-Контин и ораморф могут быть терапевтически не эквивалентными
Оксикодон С замедленным высвобождением Оксиконтин Роксикодон	20 мг каждые 12 ч внутрь	В 2 раза сильнее морфина, оксикодон с немедленным высвобождением рекомендуют как дополнение к оксиконтину
Гидроморфон Дилаудид и др.	6 мг каждые 12 ч внутрь	Разрабатываются формы с замедленным высвобождением Выпускается также в свечах
Фентанил Дурагезик (трансдермальный) Сублимаз и др.	25–50 мкг/ч 50 г/ч (в/в инфузия)	Форма для трансдермального введения (пластыри меняют каждые 3 дня). Примерно в 100 раз сильнее морфина
Метадон Долофин и др.	20 мг каждые 6–8 ч внутрь 10 мг каждые 6–8 ч в/в	«Компрометирован» использованием для лечения героиновой зависимости
Леворфанол Леводроморан	4 мг каждые 6–8 ч внутрь	Относительно длительное действие, чаще вызывает психотические осложнения, чем другие опиоиды

мости. Нарушение функции кишечника продолжает оставаться актуальным даже при длительной терапии морфином, поскольку толерантность к развитию запоров развивается медленнее, чем к анальгезии.

Таблица 13.7. Неопиоидные анальгетики

Генерическое название	Торговое название	Типичная начальная доза
Ацетаминофен	Тайленол, парацетамол	650 мг каждые 4 ч внутрь
Ацетилсалициловая кислота	Аспирин	650 мг каждые 4 ч внутрь
Ибупрофен	Мотрин, нурофен	200–800 мг каждые 6 ч внутрь
Холин-магnezия трисалицилат	Трисалат	1000–1500 мг 3 раза в день внутрь
Диклофенак натрия	Вольтарен	50–75 мг каждые 8–12 ч внутрь
Дифлунизал	Долобид	500 мг каждые 12 ч внутрь
Этодолак	Лодин	200–400 мг каждые 8–12 ч внутрь
Флурбипрофен	Ансаид	200–300 мг каждые 4–8 ч внутрь
Напроксен	Напросин	250–750 мг каждые 12 ч внутрь
Напроксена натрий	Анапрокс	275 мг каждые 12 ч внутрь
Оксипрозин	Дайпроп	600–1200 мг 1 раз в день внутрь
Сулиндак	Клинорил	150–200 мг каждые 12 ч внутрь
Пироксикам	Фелден	10–20 мг 1 раз в день внутрь
Набуметон	Релафен	1000–2000 мг 1 раз в день внутрь
Кетопрофен	Орудис, кетонал	50 мг каждые 6 ч внутрь
Кеторолак	Торадол	Внутрь 10 мг каждые 4–6 ч (не более 10 дней) Парентерально: 60 мг, затем 30 мг каждые 6 ч в/в или в/м (не более 5 дней)

Угнетение дыхания — еще один побочный эффект, возможность которого следует учитывать при применении морфина. Хотя этот эффект легко возникает в самых разнообразных экспериментальных и клинических ситуациях, угнетение дыхания редко становится клинически значимой проблемой при лечении больных в амбулаторных условиях, если у них отсутствует предшествующая патология легких. В то же время особую осторожность следует соблюдать у больных со сниженным легочным резервом и тенденцией к накоплению углекислого газа (например, при эмфиземе легких или после резекции легких по поводу злокачественного новообразования). Кроме того, больные бывают более чувствительны к угнетающему действию морфина на дыхание в раннем послеоперационном периоде после общей анестезии. Как и анальгезия, угнетение дыхания опосредовано мю-рецепторами и при необходимости может быть быстро устранено с помощью опиоидных антагонистов. На практике нередко наблюдаются случаи ошибочного, неадекватного использования налоксона для устранения седативного эффекта, вызванного не передозировкой опиоидов, а другими причинами у больных, длительное время находящихся на опиоидной терапии (Manfreidi et al., 1996). Опиоидные антагонисты следует использовать с крайней осторожностью, поскольку они могут также заблокировать анальгетическое действие препарата и спровоцировать абстинентный синдром у пациентов с опиоидной зависимостью.

Морфин часто вызывает седативный эффект — неслучайно его название происходит от имени бога сна Морфея. Чрезмерная седация — одно из наиболее частых осложнений, заставляющих ограничивать дозу препарата у больных с интенсивной

Таблица 13.8. Вспомогательные анальгетические средства

Класс препаратов	Типичные дозы	Показания
Препараты, применяемые при различных типах боли		
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин, 10–150 мг однократно на ночь внутрь	Невропатическая и скелетно-мышечная боль
Кортикостероиды	Дексаметазон, 4–16 мг/сут дробно внутрь	Показаны при компрессии спинного мозга и дислокации головного мозга, полезны также при болях в костях у онкологических больных и невропатической боли
Фенотиазины	Метотримепразин, 10–15 мг в/м каждые 6 ч	Применяют для снижения дозы опиоидов у больных с выраженной толерантностью или индуцированной опиоидами кишечной непроходимости
Невропатическая боль		
Антиконвульсанты	Карбамазепин, 200–800 мг/сут дробно внутрь Вальпроевая кислота, 15–60 мг/кг/сут дробно внутрь Габапентин, 300–400 мг три раза в день внутрь Клоназепам, 0,5–1,0 мг 3 раза в день внутрь	Полезны при дизестетических и пароксизмальных стреляющих болях
Антиаритмики и местные анестетики	Лидокаин, 5 мг/кг в/в путем медленной инфузии в течение 30 мин Мексилетин, 450–600 мг/сут дробно внутрь	Обычно применяются при невропатической боли, резистентной к антиконвульсантам и опиоидам
Местные препараты (кремы и мази)	Капсаицин, 0,075% крем — прикладывается к зоне боли не менее 4 раз в день Кремы с местными анестетиками (крем EMLA) — прикладываются за 60–90 мин до процедуры	Капсаицин часто эффективен при посттравматической невралгии. Используется у детей
Баклофен	5 мг 2 раза в день внутрь — до 150 мг/сут (дробно)	Используется как препарат второго ряда при невропатической боли (в комбинации с антиконвульсантами). Используется также при спинальной спастичности
Диссоциативные «анестетики»	Кетамин, 0,1–0,5 мг/кг/ч в/в или п/к	Действует на NMDA-рецепторы в субанестетических дозах, возможен психотомиметический эффект
Дексторфан	Делсим, 15 мг 2 раза в день до 1000 мг внутрь	Делсим — препарат с замедленным высвобождением; декстрометорфан содержится также в некоторых сиропах от кашля

Окончание табл. 13.8

Класс препаратов	Типичные дозы	Показания
Костная боль		
Радиофармпрепараты	Стронций-89, 4 мкКю на в/в дозу	Введение повторяют при получении анальгетического эффекта и адекватном костномозговом резерве
Бифосфонаты	Памидронат, 90 мг в/в более 2 ч	Тормозит резорбцию кости и ослабляет боль в костях
Ингибиторы остеокластов	Кальцитонин, 25–150 МЕ в/в 2 раза в день	Используется также при болезни Педжета, фантомной боли, комплексном региональном болевом синдроме (рефлекторной симпатической дистрофии)
Висцеральная боль		
Октреотид	Октреотид, 100–600 мкг в виде подкожных болюсов или инфузий	Применяется при секреторной диарее или обструкции толстого кишечника при онкологических заболеваниях
Психостимуляторы		
Безрецептурные	Кофеин, 100–200 мг/сут внутрь	1 чашка кофе или 350 мл кофеин-содержащих напитков содержат 65 мг кофеина
Контролируемые	Метилфенидат, 5–20 мг/сут внутрь	Комбинируют с опиоидами для усиления анальгезии и коррекции седативного эффекта
	Декстрамфетамина сульфат, 5–15 мг/сут внутрь	
Марихуана и каннабиноиды	Драбиноил, 2,5–5,0 мг 2 раза в день внутрь	Анальгетический эффект выкуриваемой марихуаны отмечен только в единичных сообщениях. Может быть полезен как стимулятор аппетита, противорвотное и антиглаукомное средство

болью. Хотя сонливости часто не удастся избежать, ее можно корректировать с помощью малых доз психостимуляторов, например, амфетамина или метилфенидата.

При длительном назначении морфина практически всегда развиваются толерантность и физическая зависимость. Толерантность характеризуется необходимостью повышать дозу препарата или частоту его приема для того, чтобы поддерживать анальгетический эффект на прежнем уровне. При лечении стойкой интенсивной боли, испытываемой, например, онкологическими больными, толерантность можно преодолеть повышением дозы или увеличением частоты приема препарата (Foley, 1993). У онкологических больных толерантность может достигать весьма впечатляющих масштабов и требовать постепенного увеличения дозы до уровня, почти в 100 раз превышающего дозу, обычно требующуюся больным, которым впервые назначаются опиоиды. При постепенном увеличении дозы с целью поддержания анальгетического эффекта

выраженность побочных эффектов часто увеличивается, что делает невозможным дальнейшее повышение дозы. Большинство мю-опиоидов вызывает перекрестную толерантность (пациенты, толерантные к одному из препаратов, толерантны и к другому). Тем не менее, перекрестная толерантность часто бывает неполной, и перевод пациента с одного препарата на другой часто восстанавливает анальгетический эффект.

Кодеин. Кодеин широко используется при легкой и умеренной боли. Близкий по строению к морфину (см. рис. 13.1), кодеин тем не менее имеет низкое сродство к мю-рецепторам. Это заставляет предполагать, что его анальгетический эффект преимущественно опосредован морфином, являющимся деметилированным производным кодеина. Это обстоятельство позволяет объяснить его более низкую (по сравнению с морфином) активность, несмотря на более высокую биодоступность при приеме внутрь. Однако по характеру фармакологического действия кодеин весьма сходен с морфином.

Морфин-6 β -глюкуронид. В организме морфин превращается в несколько метаболитов, основным из которых является морфин-3-глюкуронид, полностью лишенный опиоидной активности, в отличие от самого морфина или морфина-6 β -глюкуронида — М6Г (см. рис. 13.1). М6Г примерно в 100 раз активнее, чем морфин, при непосредственном введении в нервную систему. Но из-за того, что М6Г плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, при системном введении он оказывается лишь в два раза сильнее морфина (Lötsch et al., 1996). Хотя оба препарата являются эффективными анальгетиками, М6Г и морфин отличаются по фармакологическому эффекту. По некоторым данным, М6Г действует через особый тип опиоидных рецепторов, который также является точкой приложения героина (Brown et al., 1997; Rossi et al., 1995, 1996, 1997). Хотя М6Г не применяется в клинической практике, он имеет важное значение, поскольку накапливается в организме при длительном введении морфина, особенно при почечной недостаточности. У больных, длительно принимающих морфин, сывороточная концентрация М6Г обычно выше, чем концентрация самого морфина. Таким образом, при длительном введении морфина анальгезия может быть в большей степени связана не с самим морфином, а с его метаболитом.

Другие морфиноподобные препараты. В клинической практике применяется также ряд соединений (гидроморфон, оксиморфон, оксикодон, гидрокодон), по структуре близких к морфину (рис. 13.3). Фармакологически эти соединения напоминают морфин, но отличаются силой и длительностью действия. Тем не менее, существуют некоторые различия в спектре действия между этими веществами. Эти различия наиболее демонстративно выражаются в неполной перекрестной толерантности: при переводе больного с одного препарата на другой анальгетический эффект по причинам, остающимся не вполне ясными, восстанавливается. Оксикодон в настоящее время выпускается в форме с замедленным высвобождением, которую можно назначать 2 раза в день. Препараты гидроморфона с замедленным высвобождением также используются в клинической практике.

Менеридин. Меперидин — один из первых синтетических опиоидов (см. рис. 13.3). Несмотря на то, что химическое строение меперицина отличается от структуры мор-

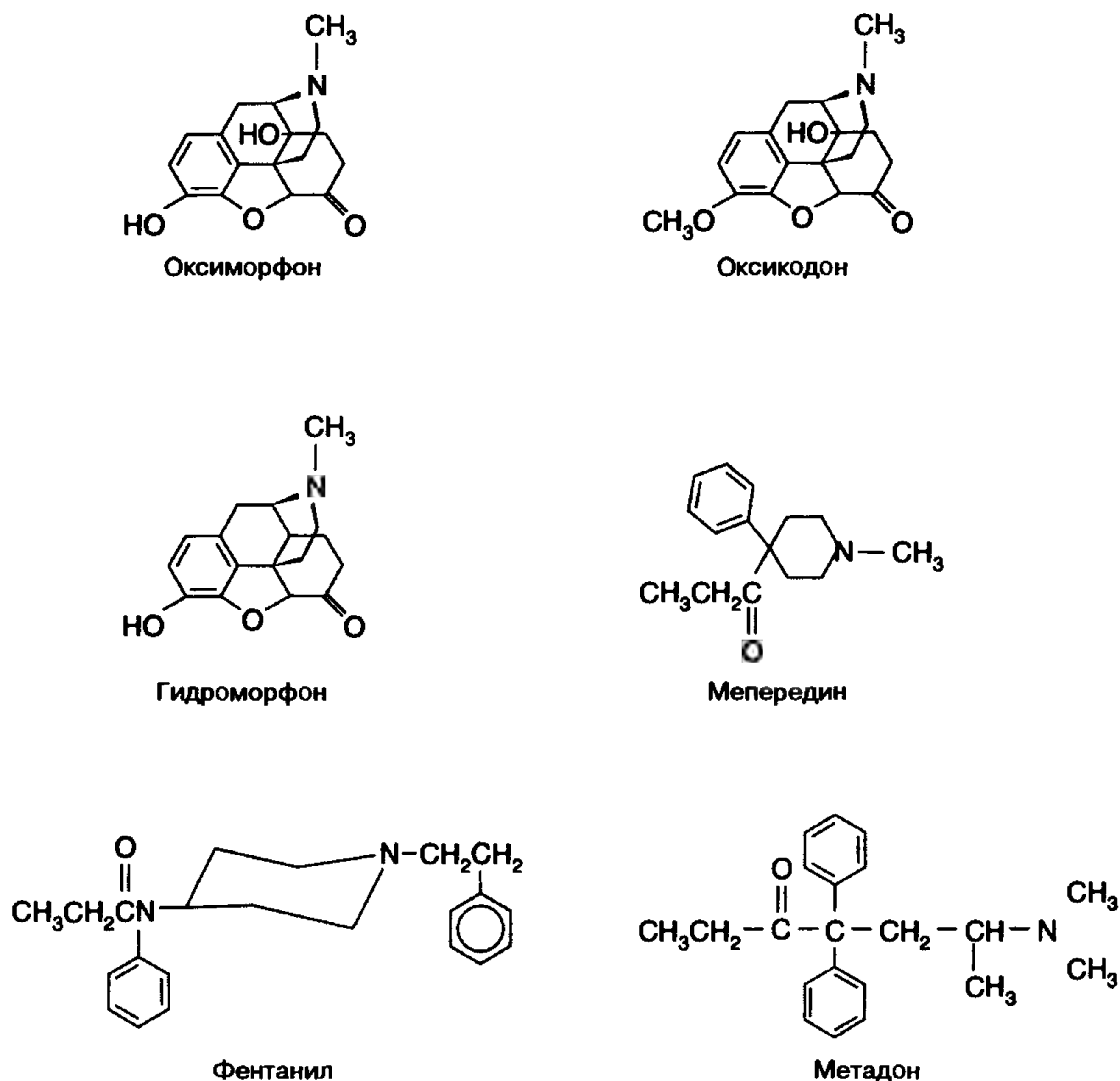


Рис. 13.3. Структура других опиоидов — агонистов мю-рецепторов

фина, его фармакологические свойства очень похожи на свойства морфина, а анальгетический эффект меперидина также связан с воздействием на мю-рецепторы. Меперидин широко применяется, несмотря на риск некоторых осложнений, который увеличивается при нарушении функции почек (Kaiko et al., 1983). Меперидин демитилируется с образованием нормеперидина, обладающего конвульсогенной активностью. При почечной недостаточности уровень нормеперидина в крови повышается, что может привести к эпилептическому припадку. Таким образом, при наличии почечной недостаточности и метаболических расстройств следует соблюдать особую осторожность. Учитывая широкие возможности выбора анальгетиков в настоящее время, применения меперидина, вероятно, лучше все же избегать.

Фентанил. Фентанил (см. рис. 13.3) и его аналоги, в том числе суфентанил и алфентанил, относятся к наиболее сильным опиоидам с короткой продолжительностью действия. Это позволяет использовать их для того, чтобы вызывать общую анестезию. С появлением накожных пластырей с фентанилом препарат стал более широко применяться в лечении боли. Эти пластыри высвобождают препарат с постоянной

скоростью в течение 3 дней и могут легко применяться пациентами, не способными принимать препарат внутрь. Фармакокинетически фентанил обладает очень короткой длительностью действия, что делает его идеальным препаратом для данного способа введения. Недавно разработан оральный транмукозальный фентанил для предоперационной премедикации у детей и обезболивания процедур, осложняющихся острой болью, у детей и взрослых. В этой форме фентанил содержится в подслащенных таблетках на палочке и может всасываться через слизистую полости рта при сосании. Аналогичная лекарственная форма с более высокой дозой фентанила создана для лечения интенсивной боли у онкологических больных (Fine et al., 1991).

Метадон. Метадон — синтетический опиоид, действующий на мю-рецепторы. Хотя обычно метадон применяют для лечения опиоидной зависимости, препарат сам по себе является эффективным анальгетиком и может быть весьма полезным при лечении интенсивной боли. Его использование для лечения опиоидной зависимости не должно настраивать против его применения при болевых синдромах. Метадон обладает большим периодом полуэлиминации (около 24 часов), что является его основным клиническим преимуществом. Но, с другой стороны, длительный период полуэлиминации предопределяет тенденцию к накоплению препарата при его длительном приеме, что может ограничивать его использование в качестве анальгетика. Стабилизация уровня препарата в крови происходит в течение 3–5 дней, а это может затруднять титрование дозы. Структурно к метадону близок пропоксифен, но он менее эффективен и обычно используется в комбинации с ацетаминофеном или аспирином для лечения легкой или умеренной боли. Несмотря на относительно слабый анальгетический эффект, пропоксифен представляет собой активный опиоидный анальгетик, и при повышении его дозы анальгетический эффект может усиливаться.

Смешанные опиоиды

В последние десятилетия появилось много новых опиоидных средств, в том числе смешанные агонисты-антагонисты. Большинство из этих средств представляют собой парциальные агонисты или даже антагонисты мю-рецепторов; кроме того, они являются агонистами каппа-рецепторов. Эти препараты следует использовать только у больных, не применяющих опиоиды, поскольку они блокируют действие морфина и родственных ему веществ, а также провоцируют развитие абстинентного синдрома у больных с опиоидной зависимостью. Кроме того, при использовании этих средств отмечается более высокая частота дисфории и психотомиметических осложнений, но, с другой стороны, они реже вызывают запоры, угнетение дыхания и зависимость, чем чистые агонисты.

Пентазоцин. Пентазоцин — наиболее широко применяемый агонист/антагонист опиоидных рецепторов (см. рис. 13.2). Структурно пентазоцин представляет собой бензоморфан. Он обладает очень низким сродством к мю-рецепторам и действует на них как парциальный агонист. Его анальгетическое действие опосредовано главным образом каппа₁-рецепторами (Chien, Pasternak, 1995). Применение пентазоцина ограничивают, главным образом, его способность вызывать дисфорию и психото-

миметическое действие. Ввиду возможности злоупотребления в США пентазоцин для приема внутрь выпускается в комбинации с налоксоном, чтобы предотвратить его парентеральное введение. Однако применение этой комбинации усиливает вероятность осложнений у пациентов, принимавших ранее опиоиды, так как может спровоцировать у них абстинентный синдром.

Налорфин. Налорфин, близкий по химической структуре к морфину (см. рис. 13.2), был первым антагонистом опиоидных рецепторов и в этом качестве применялся на протяжении многих лет, пока не появились более селективные средства, такие как налоксон. К сожалению, применение налорфина существенно ограничивает высокая частота психотомиметических осложнений. Хотя в настоящее время налорфин больше не используется в клинической практике, этот препарат важен с исторической точки зрения. Налорфин — высокоэффективный антагонист мю-рецепторов и агонист каппа₃-рецепторов. В то время как низкие дозы препарата блокируют анальгетический эффект морфина, более высокие дозы вызывают анальгезию через активацию каппа₃-рецепторов (Paul et al., 1991).

Налбуфин. Применяющийся парентерально, налбуфин является слабым парциальным агонистом мю-рецепторов, который оказывает анальгетическое действие, главным образом, через каппа₁- и каппа₃-рецепторы (Pick et al., 1992). Налбуфин в меньшей степени вызывает угнетение дыхания и запоры, чем морфин, что делает его полезным в послеоперационном периоде. Однако отсутствие формы для приема внутрь ограничивает его клиническую ценность.

Антагонисты опиоидных рецепторов

К настоящему времени разработано большое число антагонистов опиоидных рецепторов, многие из которых оказывают избирательное действие на определенные типы рецепторов. Их применение тем не менее ограничено преclinical исследованиями, и маловероятно, чтобы в ближайшем будущем большинство из этих препаратов стали применять в клинической практике. Таким образом, ценность большинства подобных средств в настоящее время определяется, главным образом, возможностью исследовать различные опиоидные системы.

Налоксон. Налоксон (рис. 13.4) — наиболее эффективный и популярный антагонист опиоидных рецепторов. Хотя налоксон относительно селективен по отношению к мю-рецепторам, в достаточно высоких дозах он блокирует действие практически всех опиоидов. Налоксон начинает действовать уже через несколько секунд после внутривенного введения и, следовательно, может быть эффективным средством лечения при передозировке опиоидов. Он может спровоцировать абстинентный синдром у больных с опиоидной зависимостью, поэтому при применении препарата в этой группе больных не-

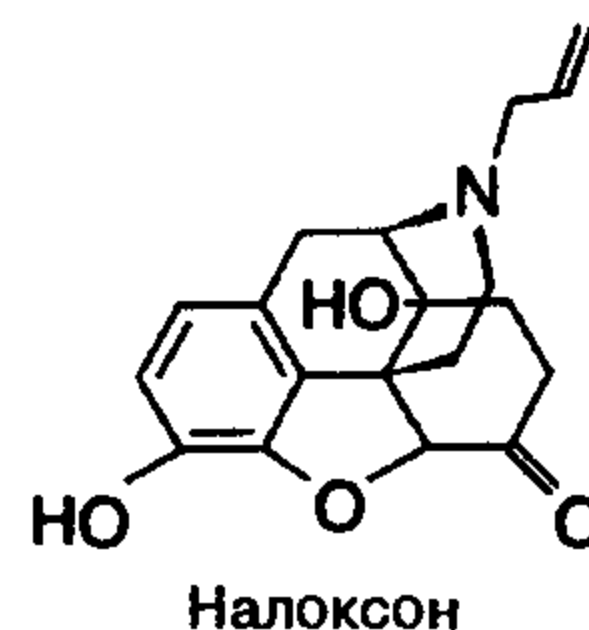


Рис. 13.4. Структура налоксона

обходимо соблюдать осторожность. При постепенном увеличении дозы налоксона можно устранить угнетение дыхания, не вызывая абстинентного синдрома. С этой целью препарат разводят и вводят очень медленно до тех пор, пока не произойдет пробуждение больного. Поскольку налоксон имеет более короткий период действия, чем многие опиоиды, следует иметь в виду возможность повторного угнетения дыхания при прекращении эффекта налоксона. При введении пациентам, не принимавшим опиоиды, налоксон демонстрирует лишь минимальный эффект, что, по-видимому, связано с ограниченной тонической активностью опиоидных систем.

Дополнительные подходы к лечению боли

Интравертебральное введение опиоидов. Опиоидные анальгетики могут вводиться эпидурально или эндолумбально. Подобные пути введения позволяют снизить дозу опиоидов, поскольку создают высокую локальную концентрацию препаратов вблизи задних рогов спинного мозга — то есть зон, непосредственно обеспечивающих ослабление боли. В этом случае относительно небольшие дозы опиоидов позволяют достигнуть хорошей анальгезии при более низком уровне побочных эффектов, чем при системном введении эквивалентных доз этих препаратов (Payne, 1987). Интравертебральное введение опиоидов может использоваться в тех случаях, когда боль, по крайней мере частично, реагирует на опиоиды, однако больной не может переносить побочные эффекты, связанные с введением опиоидов внутрь или парентерально.

При интравертебральном введении опиоидов могут возникать такие побочные эффекты, как зуд, задержка мочи, тошнота, рвота, угнетение дыхания, которые обусловлены воздействием опиоидов на супраспинальные центры (Payne, 1987). Угнетение дыхания может возникать в первые несколько часов (иногда до 24 часов или позже) после введения препарата, однако риск этого осложнения у больных, не принимавших опиоиды, довольно низок. У некоторых больных при интравертебральном введении быстро развивается толерантность к анальгетическому эффекту опиоидов, что может ограничить эффективность этого пути введения.

Введение катетера сопряжено с низким, но вполне определенным риском эпидуральной инфекции. Тем не менее долговременная эпидуральная анальгезия — безопасная и эффективная мера при условии тщательного наблюдения за больным и при быстром начале антибактериальной терапии в случае появления любых признаков инфекции. В том случае, когда интравертебральное введение опиоидов планируется для лечения боли в спине у больных с онкологическим заболеванием, перед установкой эпидурального катетера необходимо проведение МРТ позвоночника с тем, чтобы исключить эпидуральные метастазы.

Неопиоидные препараты также могут вводиться в эпидуральное пространство. Эпидуральное введение клонидина эффективно у отдельных больных с онкологическими заболеваниями, страдающими болевыми синдромами, особенно невропатического характера, у которых интравертебральное введение опиоидов оказалось недостаточно эффективным (Eisenach et al., 1995). Введение в эпидуральное пространство одновременно с опиоидом местного анестетика (например, бупивикаина) также в некоторых случаях усиливает анальгезию и бывает полезным при развитии толерантности к опиоидам (DuPen et al., 1992).

Вспомогательные средства для лечения боли

Вспомогательные средства для лечения боли представляют собой обширную группу препаратов, используемых либо для подавления боли (в качестве монотерапии или в комбинации с другими средствами), либо для устранения побочных эффектов других препаратов (Portenou, 1996).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Согласно основным принципам лечения боли, НПВС обычно используют отдельно при легкой или умеренной боли или в сочетании с опиоидами при более интенсивной боли. НПВС (см. табл. 13.7) обладают обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. Аспирин — прототип этого класса препаратов. Ацетаминофен, сопоставимый с аспирином по анальгетическому эффекту, также иногда включают в эту группу, хотя он обладает лишь слабой противовоспалительной активностью (Portenou, 1996). В отличие от опиоидов, НПВС и ацетаминофен оказывают ограниченный анальгетический эффект, имеющий предельный характер: при увеличении дозы быстро достигается максимальная реакция, и при дальнейшем повышении дозы эффект не нарастает, но увеличивается вероятность побочных эффектов. Из-за этого НПВС представляется возможным применять лишь при легкой или умеренной боли. Индивидуальная чувствительность больных к НПВС весьма вариабельна, поэтому для определения эффективной и предельной дозы (превышение которой не приводит к увеличению эффекта) необходимо постепенное титрование дозы. Если один из препаратов вызвал побочный эффект или оказался неэффективным, его можно заменить другим средством.

НПВС тормозят фермент циклооксигеназу (Vane, 1971), блокируя таким образом синтез простагландинов, которые играют существенную роль в патогенезе боли, вызывая активацию и сенситизацию периферических болевых рецепторов. Хотя НПВС обладают также центральным действием, оно не имеет столь важного значения (Malmberg, Yaksh, 1992).

НПВС часто оказывают побочное действие, особенно на желудочно-кишечный тракт. При применении ибупрофена в дозах до 1600 мг/сут риск желудочно-кишечных кровотечений наиболее низок. Далее в порядке убывания безопасности следуют аспирин, индометацин, напроксен, сулиндак. Наиболее высокий риск осложнений — у кетопрофена и пироксикама. Сравнительно недавно выявлены две изоформы циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), что имеет важное значение для разработки более безопасных и, возможно, более эффективных НПВС (Laneuville et al., 1994). Изофермент ЦОГ-1 максимально представлен в кровеносных сосудах, слизистой желудка, почках, в то время как ЦОГ-2 — индуцируется в периферических тканях при воспалении. НПВС, селективно тормозящие ЦОГ-2, могут оказывать эффективное анальгетическое действие при менее значительном побочном влиянии на желудочно-кишечный тракт и почки. В настоящее время используются такие селективные ингибиторы ЦОГ-2, как мелоксикам и целекоксиб, которые при некоторых воспалительных заболеваниях (например, ревматоидном артрите) оказались не менее эффективными, чем традиционные НПВС, и при этом оказывали существенно менее выраженное влияние на желудочно-кишечный тракт.

Антидепрессанты. Трициклические антидепрессанты широко используются для лечения невропатической и скелетно-мышечной боли, а также для лечения мигрени и головной боли напряжения. Хотя четко доказано, что антидепрессанты вызывают анальгетический эффект (Spiegel et al., 1983), у больных с болевыми синдромами благоприятное влияние может оказывать и сопутствующее действие препаратов. Антидепрессанты эффективно потенцируют анальгетический эффект опиоидов и облегчают депрессию, которая отмечается у многих больных, страдающих от боли. Седативное действие amitriptyline весьма полезно у больных с расстройствами сна. Лечение трициклическими антидепрессантами обычно начинают с малых доз (10–25 мг на ночь). В последующем дозу повышают до получения желаемого эффекта. Максимальный эффект обычно достигается при применении доз, превышающих 150 мг/сут. Как и в отношении многих других анальгетиков, реакция больных на антидепрессанты варьирует в значительных пределах. Соответственно, если одно из средств оказалось неэффективным или вызвало побочные эффекты, его можно заменить другим препаратом.

Антиконвульсанты. Антиконвульсанты часто используются при различных вариантах невропатической боли, особенно пароксизмального или стреляющего характера. Карбамазепин — один из наиболее эффективных препаратов этой категории, особенно действенный при невралгии тройничного нерва. Однако его способность угнетать кроветворение может ограничить его применение, особенно у больных с онкологическими заболеваниями, которым проводится химиотерапия. Фенитоин и ламотриджин могут служить альтернативой карбамазепину. Недавно появился новый эффективный препарат этого класса — габапентин, сфера применения которого при болевых синдромах быстро расширяется.

Дополнительные средства. Для лечения боли применяют целый ряд дополнительных средств (см. табл. 13.8). К ним относятся средства местного действия (например, капсаицин или крем EMLA), вводимый парентерально лидокаин или его пероральный аналог мексилетин. При оссалгиях у больных с онкологическими заболеваниями применяют радиофармпрепараты, например, стронций-89, а также бифосфонаты и кальцитонин.

Альтернативные подходы

Если лекарственные средства оказываются неэффективными или вызывают непереносимые побочные эффекты, для лечения боли могут применяться альтернативные подходы. Для лечения отдельных синдромов предложен целый ряд анестезиологических и нейрохирургических методов (рис. 13.5). Кроме того, эффективными могут оказаться некоторые простые физические и психологические методики.

Региональная анестезия или блокада периферических нервов. Блокада периферических нервов особенно эффективна при лечении четко локализованной соматической боли. Примерами могут служить блокада межреберного нерва при боли в грудной клетки, блокада гассерова узла при лицевой боли или паравертебральная блокада при корешковой боли (Patt, 1993). Временная блокада периферических нервов может достигаться с помощью инъекции местного

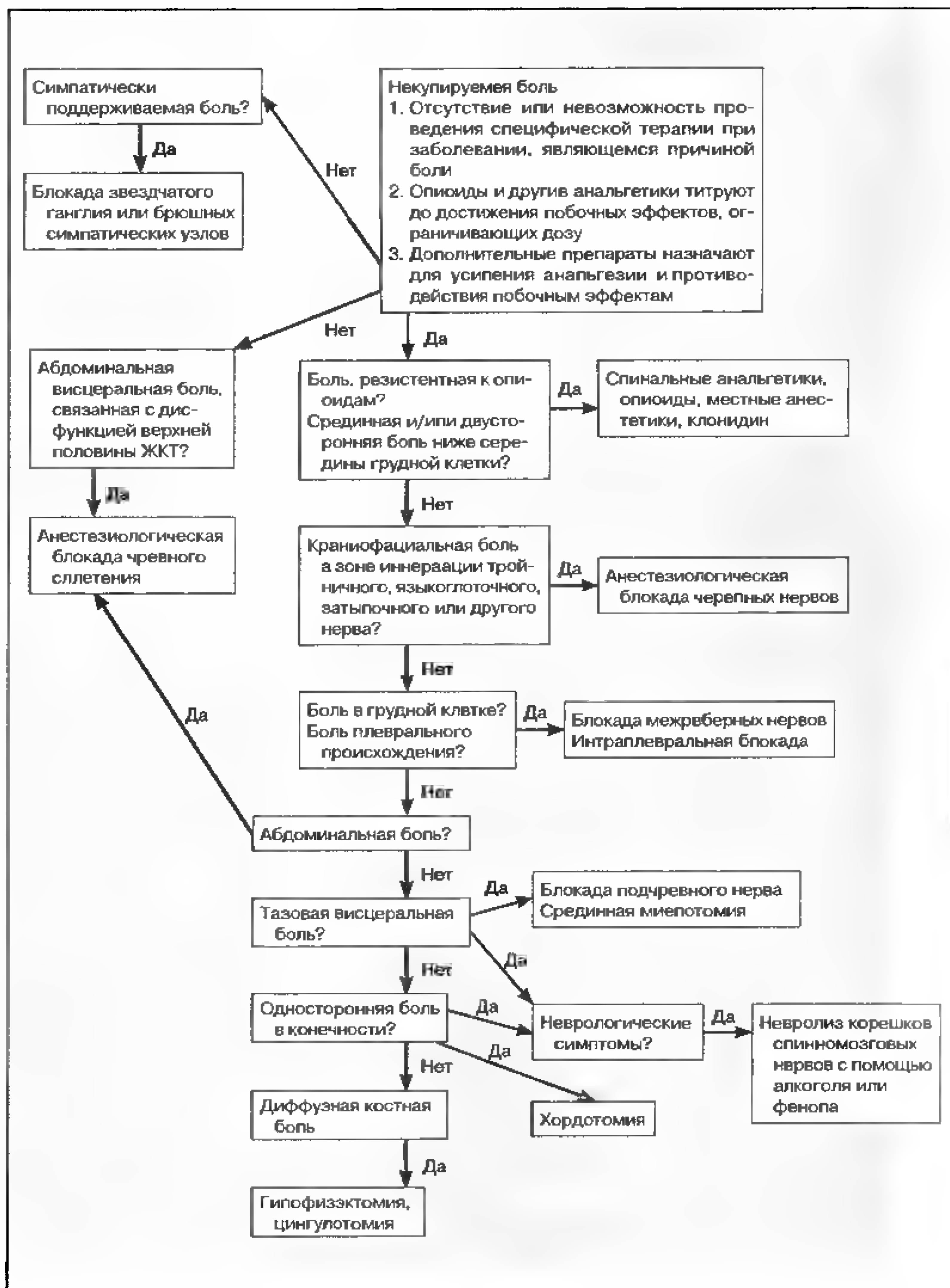


Рис. 13.5. Алгоритм анестезиологических и нейрохирургических вмешательств при лечении боли

анестетика короткого действия и часто выполняется как предварительная процедура перед осуществлением более стойкой блокады. У больных, хорошо отреагировавших на временную блокаду, невролитическая блокада с помощью алкоголя или фенола может обеспечить более стойкое улучшение. Субарахноидальная невролитическая блокада может быть эффективна у больных с выраженным болевым синдромом, ограничивающимся несколькими сегментами. Из-за риска оставленного развития деафферентационной боли, которая может проявиться в течение 6–12 месяцев после процедуры, невролиз показан, главным образом, в тех случаях, когда предполагается ограниченная продолжительность жизни больного.

Симпатические блокады также могут принести облегчение при некоторых вариантах боли, хотя в последние годы их эффективность ставится под сомнение. Блокада чревного сплетения бывает высокоэффективной при лечении боли, вызванной опухолью поджелудочной железы или другими опухолями брюшной полости. Блокада верхнего подчревного сплетения может облегчить состояние у больных с онкологическими заболеваниями, вызывающими стойкую тазовую боль. Блокада звездчатого узла бывает эффективной при некоторых вариантах боли в верхней конечности, голове и шеи у больных со злокачественными новообразованиями, а блокада брюшных симпатических узлов — при боли, вызванной опухолями малого таза или инфильтрацией пояснично-крестцового сплетения. Исследования, которые бы сравнили эффективность этих процедур и интенсивной фармакотерапии, не проводились. Подобные исследования могли бы способствовать более широкому применению этих процедур на ранних этапах заболеваний, если бы оказалось, что они обеспечивают более полную анестезию и при этом реже вызывают побочные эффекты, чем одни лишь лекарственные средства.

Нейродеструктивные операции. Нейродеструктивные операции обеспечивают ослабление боли путем воздействия на пути, проводящие болевую импульсацию. К нейродеструктивным операциям обычно прибегают для лечения боли у больных с онкологическими заболеваниями в том случае, когда фармакотерапия оказывается недостаточно эффективной или вызывает неприемлемые побочные эффекты. Эти операции могут также помочь и другим больным, инвалидизированным выраженным болевым синдромом, который не поддается лечению лекарственными средствами. Как правило, нейродеструктивные операции показаны у лиц, у которых предполагается короткая продолжительность жизни, так как после операции в результате деафферентации возможно отставленное возобновление боли, которая иногда бывает более сильной, чем исходная.

Хордотомия с пересечением восходящего латерального спиноталамического тракта — наиболее часто выполняемая при болевых синдромах нейродеструктивная операция. Она может быть выполнена подкожно на шейном уровне с использованием радиочастотного повреждения. Хордотомия больше показана у больных со злокачественными новообразованиями, вызывающими одностороннюю боль в нижней конечности, и менее эффективна при лечении срединной или двусторонней боли. Ноцицептивная боль обычно лучше устраняется хордотомией, в то время как при невропатической и деафферентационной боли эта процедура менее эффективна. Двусторонняя хордотомия может осложняться нарушением функции кишечника, мочевого пузыря, двигательными расстройствами. Ее недостаток заключается также в необходимости открытого хирургического вмешательства, обычно предполагающего многоуровневую ламинэктомию.

Дорсальная ризотомия предполагает прерывание проводящих сенсорных путей на уровне задних корешков. Она выполняется с помощью пересечения нерва или химического невролиза. Этот подход может быть эффективным при некупируемой боли в грудной клетке у больных с опухолевой инвазией или при некупируемой боли в области головы и шеи, вызванной инвазивными опухолями. Как и другие нейродеструктивные операции, дорсальная ризотомия показана главным образом у лиц с ограниченной продолжительностью жизни.

Цингулотомия (пересечение поясной извилины) используется для лечения диффузной и срединной боли костного и висцерального происхождения (Hassenbusch et al., 1990).

Механизм ослабления боли остается неясным, хотя, как уже упоминалось, ПЭТ и фМРТ при экспериментальной и клинической боли выявляют активацию передней поясной извилины.

Деструкция гипофиза с помощью химических, радиочастотных или радиохирургических методов может обеспечивать распространенный анальгетический эффект у больных с метастатической костной болью, особенно если они не реагируют на химиотерапию, лучевую терапию, лечение радиофармпрепаратами (например, стронцием-89) или активную терапию анальгетиками. Хотя механизм анальгезии неизвестен, облегчение боли может достигаться как при гормонально-зависимых, так и при гормонально независимых опухолях.

Физические и психологические методы лечения. Немедикаментозные методы лечения боли включают физические и психологические методы. Хотя их почти всегда используют лишь как дополнение к фармакологическим методам, они часто бывают весьма полезными.

Локальная аппликация тепла и холода может ослаблять боль, вызванную мышечным спазмом. Массаж может помочь в лечении миофасциальной боли. Методики контрстимуляции (в том числе электростимуляция нерва через кожу) способны, как полагают, модулировать передачу болевых импульсов и уменьшать интенсивность боли у части больных, хотя в рандомизированных контролируемых испытаниях у больных с хронической болью в спине их эффективность не была подтверждена (Deyo et al., 1990).

Психологическая поддержка имеет решающее значение для больных со злокачественными новообразованиями, страдающими от боли, и должна обязательно предоставляться всем таким пациентам. Подобная поддержка может принимать различные формы. Образовательные программы с объяснением причины боли, ее отношения к злокачественному новообразованию, прогноз имеют особенно важное значение. Если объяснить больным принципы лечения анальгетиками и развеять страхи, связанные с применением наркотических средств, можно существенно улучшить комплаентность больных. Следует учитывать возможность влияния эмоционального и психологического дискомфорта на восприятие больным боли. Часть больных требует поддерживающей психотерапии или направления к психиатру для обследования и лечения по поводу депрессии или других расстройств. Методики релаксации, ментальное воображение, гипноз могут применяться на различных стадиях лечения боли как дополнение к фармакотерпии. Эти психологические и поведенческие методики служат не только для усиления эффекта анальгетиков, но также способствуют выработке чувства самостоятельности и контроля над собственной болью, что может уменьшать тревогу и ослаблять эмоциональный дискомфорт.

ЛИТЕРАТУРА

- Adams J.U., Chen X., Deriel J.K. et al. Intracerebroventricular treatment with an antisense oligodeoxynucleotide to kappa-opioid receptors inhibited kappa-agonist-induced analgesia in rats. *Brain. Res.* 1994; 667: 129–132.
- Akil H., Mayer D.J., Liebeskind J.C. Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science.* 1976; 191: 961–962.
- Ardati A., Henningsen R.A., Higelin J. et al. Interaction of [³H]orphanin FQ and ¹²⁵I-Tyr14-orphanin FQ with the orphanin FQ receptor: kinetics and modulation by cations and guanine nucleotides. *Mol. Pharmacol.* 1997; 51: 816–824.

- Bare L.A., Mansson E., Yang D. Expression of two variants of the human μ , opioid receptor mRNA in SK-N-SH cells and human brain. *FEES Lett.* 1994; 354: 213–216.
- Basbaum A.I., Fields H.L. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Ann. Rev. Neurosci.* 1984; 7: 309–338.
- Beecher H.K. Pain in men wounded in battle. *Ann. Surgery.* 1946; 123: 96–105.
- Bonica J.J. The treatment of cancer pain: current status and future needs, in Fields H.L. (ed). *Advances in Pain Research and Therapy*. New York, Raven Press, 1985. pp. 589–616.
- Breitbart W., McDonald M.V., Rosenfeld B. et al. Pain in ambulatory AIDS patients. I: Pain characteristics and medical correlates. *Pain.* 1996; 68: 315–321.
- Brown G.P., Yang K., King M.A. et al. 3-Methoxynaltrexone, a selective heroin/morphine-6 β -glucuronide antagonist. *FEES Lett.* 1997; 412: 35–38.
- Bunzow J.R., Saez C., Mortrud M. et al. Molecular cloning and tissue distribution of a putative member of the rat opioid receptor gene family that is not a μ , δ or kappa opioid receptor type. *FEES Lett.* 1994; 347: 284–288.
- Casey K.L. Pain and central nervous system disease: a summary and overview, in Casey K.L. (ed). *Pain and Central Nervous System Disease: The Central Pain Syndromes*. New York, Raven Press, 1991. pp. 1–11.
- Cervero F. Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. *Physiol. Rev.* 1994; 74: 95–138.
- Chakrabarti S., Sultana M., Portoghese P.S., Takemori A.E. Differential antagonism by naltrindole-5'-isothiocyanate on [3 H] DSLET and [3 H] DPDPE binding to striatal slices of mice. *Life Sci.* 1993; 53: 1761–1765.
- Chang K.-J., Cooper B.R., Hazum E., Cuatrecasas P. Multiple opiate receptors: different regional distribution in the brain and differential binding of opioids and opioid peptides. *Mol. Pharmacol.* 1979; 16: 91–104.
- Chang K.-J., Hazum E., Cuatrecasas P. Possible role of distinct morphine and enkephalin receptors in mediating actions of benzomorphan drugs (putative κ and δ agonists). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1980; 77: 4469–4473.
- Chavkin C., James I.F., Goldstein A. Dynorphin is a specific endogenous ligand of the κ -opioid receptor. *Science.* 1982; 215: 413–415.
- Chavkin C., Goldstein A. Specific receptor for the opioid peptide dynorphin: structure-activity relationships. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1981; 78: 6543–6547.
- Chen Y., Fan Y., Liu J. et al. Molecular cloning, tissue distribution and chromosomal localization of a novel member of the opioid receptor gene family. *FEES Lett.* 1994; 347: 279–283.
- Cheng J., Roques B.P., Gacel G.A. et al. Kappa $_3$ opiate receptor binding in the mouse and rat. *Eur. J. Pharmacol.* 1992; 226: 15–20.
- Cheng J., Standifer K.M., Tublin P.R. et al. Demonstration of kappa $_1$ opioid receptors in the SH-SY5Y human neuroblastoma cell line. *J. Neurochem.* 1995; 65: 170–175.
- Chien C.-C., Brown G., Pan Y.-X., Pasternak G.W. Blockade of U50, 488H analgesia by antisense oligodeoxynucleotides to a kappa-opioid receptor. *Eur. J. Pharmacol.* 1994; 253: R 7–R 8.
- Chien C.-C., Pasternak G.W. (–)-Pentazocine analgesia in mice: interactions with a κ receptor system. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; 294: 303–308.
- Clark J.A., Liu L., Price M. et al. Kappa opiate receptor multiplicity: evidence for two U50, 488-sensitive kappa $_1$ subtypes and a novel kappa $_3$ subtype. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989; 251: 461–468.
- Cleeland C.S., Gonin R., Hatfield A.K. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 592–596.
- D'Honneur G., Gilton A., Sandouk P. et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of morphine and morphine glucuronides after oral morphine: the influence of renal failure. *Anesthesiology.* 1994; 81: 87–93.
- Deyo R.A., Walsh N.E., Martin D.C. et al. A controlled trial of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and exercise for chronic low back pain. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1627–1634.

- Deyo R.A. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine: terrific test or tar baby? *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 115–116.
- Dooley C.T., Houghten R.A. Orphanin FQ: receptor binding and analog structure activity relationships in rat brain. *Life Sci.* 1996; 59: PL 23–PL 29.
- Dray A., Patel I.A., Perkins M.N., Rueff A. Bradykinin-induced activation of nociceptors: receptor and mechanistic studies on the neonatal rat spinal cordtail preparation in vitro. *Br. J. Pharmacol.* 1992; 107: 1129–1134.
- DuPen S.L., Kharasch E.D., William A. Chronic epidural bupivacaine-opioid infusion in intractable cancer pain. *Pain.* 1992; 49: 293–300.
- Eisenach J.C., DuPen S.L., Dubois M. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain.* 1995; 61: 391–399.
- Eppler C.M., Hulmes J.D., Wang J.-B. et al. Purification and partial amino acid sequence of a μ opioid receptor from rat brain. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 26447–26451.
- Evans C.J., Hammond D.L., Frederickson R.C.A. The opioid peptides, in Pasternak G.W. (ed). *The Opiate Receptors*. Clifton, NJ, Humana Press, 1988. pp. 23–74.
- Evans C.J., Keith D.F., Morrison H. et al. Cloning of the delta opioid receptor by functional expression. *Science.* 1992; 258: 1952–1955.
- Fields H.L., Basbaum A.I. Brainstem control of spinal pain-transmission neurons. *Ann. Rev. Physiol.* 1978; 40: 217–248.
- Fine P.G., Marcus M., De Boer J., Van de Oord J. An open-label study of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer. *Pain.* 1991; 45: 149–153.
- Foddi M.C., Mennini T. [125 I] [Tyr 14] orphanin binding to rat brain: evidence for labeling the opioid-receptor-like 1 (ORL1). *Neurosci. Lett.* 1997; 230: 105–108.
- Foley K.M. Changing concepts of tolerance to opioids: what the cancer patient has taught us, in Chapman C.R., Foley K.M. (eds). *Current and Emerging Issues in Cancer Pain: Research and Practice*. New York, Raven Press, 1993. pp. 331–350.
- Foley K.M. Pain syndromes in patients with cancer, in Portenoy R.K., Kanner R.M. (eds). *Pain Management: Theory and Practice*. Philadelphia, FA Davis Co., 1996. pp. 191–215.
- Fukuda K., Kato S., Mori K. et al. cDNA cloning and regional distribution of a novel member of the opioid receptor family. *FEES Lett.* 1994; 343: 42–46.
- Gebhart G.F. Visceral nociception: consequences, modulation and the future. *Eur. J. Anesthesiol. Suppl.* 1995; 10: 24–27.
- Gistrak M.A., Paul D., Hahn E.F., Pasternak G.W. Pharmacological actions of a novel mixed opiate agonist/antagonist, naloxone benzoylhydrazone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 251: 469–476.
- Goldstein D.J., Ropchak T.G., Keiser H.R. et al. Bradykinin reverses the effect of opioids in the gut by enhancing acetylcholine release. *J. Biol. Chem.* 1983; 258: 12122–12124.
- Grace D., Fee J.P.H. A comparison of intrathecal morphine-6-glucuronide and intrathecal morphine sulfate as analgesics for total hip replacement. *Anesth. Analg.* 1996; 83: 1055–1059.
- Grisel J.E., Mogil J.S., Belknap J.K., Grandy D.K. Orphanin FQ acts as a supraspinal, but not a spinal, anti-opioid peptide. *Neuroreport.* 1996; 7: 2125–2129.
- Hahn E.F., Carroll-Buatti M., Pasternak G.W. Irreversible opiate agonists and antagonists: the 14-hydroxydihydromorphinone azines. *J. Neurosci.* 1982; 2: 572–576.
- Hara N., Minami T., Okuda-Ashitaka E. et al. Characterization of nociceptin hyperalgesia and allodynia in conscious mice. *Br. J. Pharmacol.* 1997; 121: 401–408.
- Harris La. Nuprin Pain Report, in Anonymous, New York, 1985.
- Hassenbusch S., Pillay P.K., Barnett G.H. Radiofrequency cingulotomy for intractable cancer pain using stereotaxis guided by magnetic resonance imaging. *Neurosurgery.* 1990; 27: 220–223.
- Heyman J.S., Williams C.L., Burks T.F. et al. Dissociation of opioid antinociception and central gastrointestinal propulsion in the mouse: studies with naloxonazine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988; 245: 238–243.
- Houde R.W., Wallenstein S.L. Clinical studies of morphine-nalorphine combinations. *Fed. Proc.* 1956; 15: 440–441.

- Hughes J. Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. *Brain Res.* 1975; 88: 295–308.
- Hughes J., Smith T.W., Kosterlitz H.W. et al. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature.* 1975; 258: 577–579.
- Iwamoto E.T., Martin W.R. Multiple opioid receptors. *Med. Res. Rev.* 1981; 1: 411–440.
- Jacox A., Carr D.B., Chapman C.R. *Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma.* Rockville, MD, US Department of Health and Human Services, 1992.
- Jacox A., Carr D.B., Payne R. *Management of Cancer Pain: Clinical Practice Guidelines.* Rockville, MD, US Department of Health and Human Services, 1994.
- Janik J., Callahan P., Rabii J. The role of the μ opioid receptor subtype in the regulation of prolactin and growth hormone secretion by beta-endorphin in female rats: studies with naloxonazine. *J. Neuroendocrinol.* 1992; 4: 701–708.
- Jiang Q., Takemori A.E., Sultana M. et al. Differential antagonism of opiate delta antinociception by [D-Ala², Cys⁶] enkephalin and naltrindole-5'-isothiocyanate: evidence for subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991; 257: 1069–1075.
- Kaiko R.F., Foley K.M., Grabinski P.Y. et al. Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *Ann. Neurol.* 1983; 13: 180–185.
- Kamei J., Iwamoto Y., Kawashima N. et al. Possible involvement of μ_2 -mediated mechanisms in μ -mediated antitussive activity in the mouse. *Neurosci. Lett.* 1993; 149: 169–172.
- Keith D.Jr., Maung T., Anton B., Evans C. Isolation of cDNA clones homologous to opioid receptors. *Regul. Pept.* 1994; 54: 143–144.
- Kieffer B.L., Befort K., Gaveriaux-Ruff C., Hirth C.G. The δ -opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992; 89: 12048–12052.
- King M.A., Rossi G.C., Chang A.H. et al. Spinal analgesic activity of orphanin FQ/nociceptin and its fragments. *Neurosci. Lett.* 1997; 223: 113–116.
- Knapp R.J., Malatynska E., Collins N. et al. Molecular biology and pharmacology of cloned opioid receptors. *FASEB J.* 1995; 9: 516–525.
- Kolesnikov Y.A., Jain S., Wilson R., Pasternak G.W. Peripheral morphine analgesia: synergy with central sites and a target of morphine tolerance. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996; 279: 502–506.
- Kozak C.A., Filie J., Adamson M.C. et al. Murine chromosomal location of the μ and kappa opioid receptor genes. *Genomics.* 1994; 21: 659–661.
- Lachowicz J.E., Shen Y., Monsma F.J.Jr., Sibley D.R. Molecular cloning of a novel G protein-coupled receptor related to the opiate receptor family. *J. Neurochem.* 1995; 64: 34–40.
- Lai J., Bilsky E.J., Bernstein R.N. et al. Antisense oligodeoxynucleotide to the cloned delta opioid receptor selectively inhibits supraspinal, but not spinal, antinociceptive effects of [D-Ala², Glu⁴] deltorphin. *Regul. Pept.* 1994; 54: 159–160.
- Laneuville O., Breuer D.K., DeWitt D.L. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide H synthetase-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994; 271: 927–934.
- Lasagne L., Beecher H.K. Analgesic effectiveness of nalorphine and nalorphine-morphine combinations in man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1954; 112: 356–363.
- Li C.H., Chung D. Primary structure of human β -lipotropin. *Nature.* 1976; 260: 622–624.
- Ling G.S.F., Spiegel K., Nishimura S., Pasternak G.W. Dissociation of morphine's analgesic and respiratory depressant actions. *Eur. J. Pharmacol.* 1983; 86: 487–488.
- Ling G.S.F., Simantov R., Clark J.A., Pasternak G.W. Naloxonazine actions in vivo. *Eur. J. Pharmacol.* 1986; 129: 33–38.
- Liu H.-C., Lu S., Augustin L.B. et al. Cloning and promoter mapping of mouse kappa opioid receptor gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 209: 639–647.
- Lord J.A.H., Waterfield A.A., Hughes J., Kosterlitz H.W. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature.* 1977; 267: 495–499.

- Luttsch J., Stockmann A., Kopal G. et al. Pharmacokinetics of morphine and its glucuronides after intravenous infusion of morphine and morphine-6-glucuronide in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 60: 316–325.
- Lutz R.A., Cruciani R.A., Costa T et al. A very high affinity opioid binding site in rat brain: demonstration by computer modeling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1984; 122: 265–269.
- Lutz R.A., Cruciani R.A., Munson P.J., Rodbard D. μ_1 : a very high affinity subtype of enkephalin binding sites in rat brain. *Life Sci.* 1985; 36: 2233–2338.
- Maciewicz R. Organization of pain pathways, in Asbury A.K., McKhann G.M., McDonald W.I. (eds). *Diseases of the Nervous System: Clinical Neurobiology*. Philadelphia, PA, W.B. Saunders, 1992. pp. 849–857.
- Malmberg A.B., Yaksh T.L. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science*. 1992; 257: 1276–1279.
- Manfreidi P.L., Ribeiro S., Chandler S.W., Payne R. Inappropriate use of naloxone in cancer patients with pain. *J. Pain. Symp. Manag.* 1996; 11: 131–134.
- Martin W.R. Opioid antagonists. *Pharmacol. Rev.* 1967; 19: 463–521.
- Martin W.R., Eades C.G., Thompson J.A. et al. The effects of morphine and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1976; 197: 517–532.
- Mathis J.P., Ryan-Moro J., Chang A. et al. Biochemical evidence for orphanin FQ/nociceptin receptor heterogeneity in mouse brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 230: 462–465.
- Matthes H.W.D., Maldonado R., Simonin F. et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ -opioid-receptor gene. *Nature*. 1996; 383: 819–823.
- Mattia A., Vanderah T., Mosberg H.I., Porreca F. Lack of antinociceptive cross tolerance between [D-Pen², D-Pen⁵] enkephalin and [D-Ala²] deltorphin II in mice: evidence for delta receptor subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991; 258: 583–587.
- Max M.B. Antidepressants as analgesics, in Fields H.L., Liebeskind J.C. (eds). *Pharmacological Approaches to the Treatment of Chronic Pain: New Concepts and Critical Issues*. IASP Press, 1995. pp. 229–246.
- Mersky H. Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain*. 1986; 3: S217.
- Meunier J.C., Mollereau C., Toll L. et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of the opioid receptor like ORL₁ receptor. *Nature*. 1995; 377: 532–535.
- Min B.H., Augustin L.B., Felsheim R.F. et al. Genomic structure and analysis of promoter sequence of a mouse J1L opioid receptor gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994; 91: 9081–9085.
- Minami M., Toya T., Katao Y. et al. Cloning and expression of a cDNA for the rat kappa-opioid receptor. *FEES Lett.* 1993; 329: 291–295.
- Mogil I.S., Grisel J.E., Reinscheid K.K. et al. Orphanin FQ is a functional anti-opioid peptide. *Neuroscience*. 1996a; 75: 333–337.
- Mogil I.S., Grisel I.E., Zhangs G. et al. Functional antagonism of μ -, δ - and kappa-opioid antinociception by orphanin FQ. *Neurosci. Lett.* 1996b; 214: 1–4.
- Mollereau C., Parmentier M., Mailleux P. et al. ORL-1, a novel member of the opioid family: cloning, functional expression and localization. *FEES Lett.* 1994; 341: 33–38.
- Nishimura S., Recht L.D., Pasternak G.W. Biochemical characterization of high affinity ³H-opioid binding: further evidence for μ_1 sites. *Mol. Pharmacol.* 1984; 25: 29–37.
- Paakkari P., Paakkari I., Vonhof S. et al. Dermorphin analog Tyr-D-Arg²-Phe-sarcosine-induced opioid analgesia and respiratory stimulation: the role of μ_1 -receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 266: 544–550.
- Pan Y.-X., Cheng I., Xu J., Pasternak G.W. Cloning, expression and classification of a kappa₃-related opioid receptor using antisense oligodeoxynucleotides. *Regul. Pept.* 1994; 54: 217–218.
- Pan Y.-X., Cheng I., Xu J. et al. Cloning and functional characterization through antisense mapping of a kappa₃-related opioid receptor. *Mol. Pharmacol.* 1995; 47: 1180–1188.

- Pan Y.-X., Xu J., Pasternak G.W. Structure and characterization of the gene encoding a mouse kappa-related opioid receptor. *Gene*. 1996a; 171: 255–260.
- Pan Y.-X., Xu J., Ryan-Moro I. et al. Dissociation of affinity and efficacy in KOR–3 chimeras. *FEBS Lett*. 1996b; 395: 207–210.
- Pasternak G.W., Goodman R., Snyder S.H. An endogenous morphine like factor in mammalian brain. *Life Sci*. 1975; 16: 1765–1769.
- Pasternak G.W., Childers S.R., Snyder S.H. Naloxazone, long-acting opiate antagonist: effects in intact animals and on opiate receptor binding in vitro. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1980a; 214: 455–462.
- Pasternak G.W., Childers S.R., Snyder S.H. Opiate analgesia: evidence for mediation by a subpopulation of opiate receptors. *Science*. 1980b; 208: 514–516.
- Pasternak G.W., Bodnar R.J., Clark J.A., Inturrisi C.E. Morphine-6-glucuronide, a potent mu agonist. *Life Sci*. 1987; 41: 2845–2849.
- Pasternak G.W. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin. Neuropharmacol*. 1993; 16: 1–18.
- Pasternak G.W., Snyder S.H. Identification of a novel high affinity opiate receptor binding in rat brain. *Nature*. 1975; 253: 563–565.
- Pasternak G.W., Standifer K.M. Mapping of opioid receptors using antisense oligodeoxynucleotides: correlating their molecular biology and pharmacology. *Trends Pharmacol. Sci*. 1995; 16: 344–350.
- Patt R.B. Anesthetic procedures for the control of cancer pain, in Arbit E. (ed). *Management of Cancer-Related Pain*. MontKisco, NY, Futura Press, 1993. pp. 381–407.
- Paul D., Standifer K.M., Inturrisi C.E., Pasternak G.W. Pharmacological characterization of morphine-6 β -glucuronide, a very potent morphine metabolite. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1989; 251: 477–483.
- Paul D., Levison J.A., Howard D.H. et al. Naloxone benzoylhydrazone (NalBzoH) analgesia. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1990; 255: 769–774.
- Paul D., Pick C.G., Ivers L.A., Pasternak G.W. Pharmacological characterization of nalorphine, a kappa₂ analgesic. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1991; 257: 1–7.
- Paul D., Pasternak G.W. Differential blockade by naloxonazine of two μ opiate actions: analgesia and inhibition of gastrointestinal transit. *Eur. J. Pharmacol*. 1988; 149: 403–404.
- Payne R. Role of epidural, intrathecal narcotics and peptides in the management of cancer pain. *Med. Clin. North. Am*. 1987; 71: 313–328.
- Payne R. Pathophysiology of cancer pain, in McDonald N., Doyle D., Hanks G. (eds). *Oxford Textbook of Medicine*. London, Oxford University Press, 1997.
- Payne R., Pasternak G.W. Pain, in Johnston M.V., Macdonald R.L., Young A.B. (eds). *Principles of Drug Therapy in Neurology*. Philadelphia, FA Davis, 1992. pp. 268–301.
- Pela I.R., Rosa A.L., Silva C.A.A., Huidobro-Toro J.P. Central B₂ receptor involvement in the antinociceptive effect of bradykinin in rats. *Br. J. Pharmacol*. 1996; 118: 1488–1492.
- Perl E.R. Characterization of nociceptors and their activation of neurons in the superficial dorsal horn: first steps for the sensation of pain, in Kruger L., Liebeskind J.C. (eds). *Advances in Pain Research and Therapy*. New York, Raven Press, 1984. pp. 23–52.
- Pert C.B., Snyder S.H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*. 1973; 179: 1011–1014.
- Pick C.G., Paul D., Pasternak G.W. Comparison of naloxonazine and β -funaltrexamine antagonism of μ_1 and μ_2 opioid actions. *Life Sci*. 1991; 48: 2005–2011.
- Pick C.G., Paul D., Pasternak G.W. Nalbuphine, a mixed kappa, and kappa₂ analgesic in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1992; 262: 1044–1050.
- Portenoy R.K. Nonopioid and adjuvant analgesics, in Portenoy R.K., Kanner R.M. (eds). *Pain Management: Theory and Practice*. Philadelphia, FA Davis, 1996. pp. 219–276.
- Portoghese P.S., Lipkowski A.W., Takemori A.E. Binaltorphimine and nor-binaltorphimine, potent and selective κ -opioid receptor agonists. *Life Sci*. 1987; 40: 1287–1292.

- Price M., Gistrak M.A., Itzhak Y. et al. Receptor binding of ^3H -naloxone benzoylhydrazone: a reversible kappa and slowly dissociable μ opiate. *Mol. Pharmacol.* 1989; 35: 67–74.
- Rainville P., Duncan G.H., Price D.D. et al. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*. 1997; 277: 968–971.
- Reinscheid R.K., Nothacker H.P., Bourson A. et al. Orphanin FQ a neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor. *Science*. 1995; 270: 792–794.
- Reisine T., Pasternak G.W. Opioid analgesics and antagonists, in Hardman J.G., Limbird L.E. (eds). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, McGraw, Hill, 1996. pp. 521–556.
- Reynolds D.V. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*. 1969; 162: 444–445.
- Rossi G., Leventhal L., Boland E., Pasternak G.W. Pharmacological characterization of orphanin FQ/nociceptin and its fragment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997; 282: 858–865.
- Rossi G.C., Pan Y.-X., Cheng J., Pasternak G.W. Blockade of morphine analgesia by an antisense oligodeoxynucleotide against the μ receptor. *Life Sci.* 1994; 54: PL375–379.
- Rossi G.C., Pan Y.-X., Brown G.P., Pasternak G.W. Antisense mapping the MOR-1 opioid receptor: evidence for alternative splicing and a novel morphine-6 β -glucuronide receptor. *FEBS Lett.* 1995; 369: 192–196.
- Rossi G.C., Brown G.P., Leventhal L. et al. Novel receptor mechanisms for heroin and morphine-6 β -glucuronide analgesia. *Neurosci. Lett.* 1996a; 216: 1–4.
- Rossi G.C., Leventhal L., Pasternak G.W. Naloxone-sensitive orphanin FQ-induced analgesia in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1996b; 311: R7–R8.
- Rossi G.C., Leventhal L., Pan Y.X. et al. Antisense mapping « MOR-1 in rats: distinguishing between morphine and morphine-6 β -glucuronide antinociception. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997a; 281: 109–114.
- Rossi G.C., Su W., Leventhal L. et al. Antisense mapping DOR-1 in mice: further support for 8 receptor subtypes. *Brain Res.* 1997b; 753: 176–179.
- Rothman R.B., Jacobson A.E., Rice K.C., Herkenham M. Autoradiographic evidence for two classes of μ , opioid binding sites in rat brain using [^{125}I] FK33824. *Peptides*. 1987; 8: 1015–1021.
- Sherry S. Low-dose heparin for the prophylaxis of pulmonary embolism. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1976; 114: 661–666.
- Shimomura K., Kamata O., Ueki S et al. Analgesic effect of morphine glucuronides. *Tohoku J. Exp. Med.* 1971; 105: 45–52.
- Simon E.J., Miller J.M., Edelman I. Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic [^3H] Etorphine to rat-brain homogenate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1973; 70: 1947–1949.
- Simonin F., Gaveriaux-Ruff C., Befort K et al. Kappa-opioid receptor in humans: cDNA and genomic cloning, chromosomal assignment, functional expression, pharmacology, and expression pattern in the central nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995; 92: 7006–7010.
- Sora I., Takahashi N., Funada M. et al. Opiate receptor knockout mice define μ receptor roles in endogenous nociceptive responses and morphine-induced analgesia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997; 94: 1544–1549.
- Spiegel K., Kalb P., Pasternak G.W. Analgesic activity of tricyclic antidepressants. *Ann. Neurol.* 1983; 13: 462–465.
- Standifer K.M., Chien C.-C., Wahlestedt C. et al. Selective loss of δ opioid analgesia and binding by antisense oligodeoxynucleotides to a δ opioid receptor. *Neuron*. 1994; 12: 805–810.
- Stanton-Hicks M., Janig W., Hassenbusch S. et al. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain*. 1995; 63: 127–133.
- Steranka L.R., DeHaas C.J., VaaVrek R.J. et al. Antinociceptive effects of bradykinin antagonists. *Eur. J. Pharmacol.* 1987; 136: 261–262.
- Swerdlow M. Anticonvulsant drugs and chronic pain. *Clin. Neuropharmacol.* 1984; 7: 51–82.
- Tal M., Bennett G. Dextorphan relieves neuropathic heat-evoked hyperalgesia in the rat. *Neurosci. Lett.* 1993; 151: 107–110.

- Terenius L. Characteristics of the «receptor» for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane from rat brain. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1973; 33: 377–384.
- Thompson P.I., Joel S.P., John L. et al. Respiratory depression following morphine and morphine-6-glucuronide in normal subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 40: 145–152.
- Thompson R.C., Mansour A., Akil H., Watson S.J. Cloning and pharmacological characterization of a rat μ opioid receptor. *Neuron.* 1993; 11: 903–913.
- Tian J.H., Xu W., Fang Y. et al. Bidirectional modulatory effect of orphanin FQ on morphine-induced analgesia: antagonism in brain and potentiation in spinal cord of the rat. *Br. J. Pharmacol.* 1997; 120: 676–680.
- Tian M., Broxmeyer H.E., Fan Y. et al. Altered hematopoiesis, behavior, and sexual function in μ opioid receptor-deficient mice. *J. Exp. Med.* 1997; 185: 1517–1522.
- Tiseo P.J., Thaler H.T., Lapin J. et al. Morphine-6-glucuronide concentrations and opioid-related side effects: a survey in cancer patients. *Pain.* 1995; 61: 47–54.
- Tive L.A., Ginsberg K., Pick C.G., Pasternak G.W. Kappa₂ receptors and levorphanol analgesia. *Neuropharmacology.* 1992; 31: 851–856.
- Toll L., Keys C., Plogar W., Loew G. The use of computer modeling in describing multiple opiate receptors. *Neuropeptides.* 1984; 5: 205–208.
- Torebjork H.E., Hallin R.G. Microneurographic studies of peripheral pain mechanisms in man, in Bonica J.J. (ed). *Advances in Pain Research and Therapy.* New York, Raven Press, 1979. pp. 121–131.
- Treede R.D., Meyer R.A., Raja S.N., Cambell J.N. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog. Neurobiol.* 1992; 38: 397–421.
- Turk D.C., Melzak R. (eds). *Handbook of Pain Assessment.* New York, Guilford, 1992.
- Uhl G.R., Childers S., Pasternak G.W. An opiate-receptor gene family reunion. *Trends Neurosci.* 1994; 17: 89–93.
- Vanderah T., Takemori A.E., Sultana M. et al. Interaction of [D-Pen², D-Pen⁵] enkephalin and [D-Ala², Glu⁴] deltorphin with δ -opioid receptor subtypes in vivo. *Eur. J. Pharmacol.* 1994; 252: 133–137.
- Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature.* 1971; 234: 231–238.
- Verdugo R.J., Ochoa J.L. Sympathetically maintained pain. I. Phentolamine block questions the concept. *Neurology.* 1994; 44: 1003–1010.
- Von Roenn J.H., Cleeland C.S., Gonin R., Pandey K.J. Physician attitudes and practice in cancer pain management: a survey from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 121–126.
- VonVoightlander P.F., Lahti R.A., Ludens J.H. U50, 488: a selective and structurally novel non- μ (kappa) opioid agonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983; 224: 7–12.
- Wang J.B., Johnson P.S., Imai Y. et al. cDNA cloning of an orphan opiate receptor gene family member and its splice variant. *FEES Lett.* 1994; 348: 75–79.
- Wick M.J., Minnerath S.R., Lin X. et al. Isolation of a novel cDNA encoding a putative membrane receptor with high homology to the cloned μ , δ and kappa opioid receptors. *Mol. Brain. Res.* 1994; 27: 37–44.
- Wick M.J., Minnerath S.R., Roy S. et al. Expression of alternate forms of brain opioid «orphan» receptor mRNA in activated human peripheral blood lymphocytes and lymphocytic cell lines. *Mol. Brain. Res.* 1995; 32: 342–347.
- Willis W.D. *The Pain System: The Neurol Basis of Nociceptive Transmission in the Mammalian Nervous System.* Basel, Switzerland, 1985.
- Wolfe C.J. The dorsal horn: state-dependent sensory processing and the generation of pain, in Wall P.D., Melzak R. (eds). *Textbook of Pain.* Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994. pp. 101–112.
- Xu X.J., Hao J.X., Wiesenfeld-Hallin Z. Nociceptin or antinociceptin: potent spinal antinociceptive effect of orphanin FQ/nociceptin in the rat. *Neuroreport.* 1996; 7: 2092–2094.

- Yasuda K., Raynor K., Kong H. et al. Cloning and functional comparison of kappa and δ opioid receptors from mouse brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993; 90: 6736–6740.
- Yeung J.C., Rudy T.A. Multiplicative interaction between narcotic agonisms expressed at spinal and supraspinal sites of antinociceptive action as revealed by concurrent intrathecal and intracerebroventricular injections of morphine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1980; 215: 633–642.
- Yoshimura H., Ida S., Oguri K., Tsukamoto H. Biochemical basis for analgesic activity of morphine-6 β -glucuronide I: Penetration of morphine-6 β -glucuronide in the brain of rats. *Biochem. Pharmacol.* 1973; 22: 1423–1430.
- Zadina J.E., Hackler L., Ge L.J., Kastin A.J. A potent and selective endogenous agonist for the μ -opiate receptor. *Nature*. 1997; 386: 499–502.
- Zimprich A., Bacher B., Holtt V. Cloning and expression of an isoform of the μ -opioid receptor (rmuORIB). *Regul. Pept.* 1994; 54:3 47–348.

ЭПИЛЕПСИЯ

Р. С. Фишер

Эпилепсия — одно из наиболее распространенных и серьезных неврологических заболеваний, которое встречается в любом возрасте. Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении эпилепсии, у многих больных существующие методы лечения не позволяют добиться адекватного контроля припадков либо вызывают существенные побочные эффекты. Эпилептический припадок возникает в результате нарушения баланса между возбуждающими и тормозными системами в мозге. Различные типы припадков опосредованы разными физиологическими механизмами и связаны с поражением различных зон головного мозга. Некоторые противоэпилептические средства усиливают тормозные влияния в ЦНС, облегчая ГАМКергическую передачу, в то время как другие ослабляют возбуждающую афферентацию, снижая активность глутаматергических систем. Некоторые противоэпилептические средства блокируют быстрые разряды нейронов, взаимодействуя с натриевыми каналами нервных клеток. Со времени появления в 1912 году фенобарбитала разработаны несколько десятков противоэпилептических средств. На сегодняшний день нет какого-либо одного препарата, который был бы более эффективным, чем другие, поскольку ни один из них не эффективен при всех типах припадков во всех ситуациях. В связи с этим выбор препарата основывается на точном диагнозе и клинической реакции.

Многие проблемы, связанные с эпилепсией, имеют не только медицинский, но и психосоциальный характер. В тех случаях, когда припадки не контролируются лекарственными средствами, могут быть эффективны другие методы лечения, например, нейрохирургическое вмешательство. Конечная цель любого метода лечения эпилепсии заключается в устранении припадков и повышении качества жизни больных.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Эпилептический припадок — внезапно развивающийся стереотипный эпизод, характеризующийся изменением двигательной активности, сенсорных функций, поведения или сознания и связанный с патологическим электрическим разрядом нейронов головного мозга. Эпилепсия — состояние, проявляющееся повторяющимися спонтанными припадками. Следовательно, припадок — это отдельный эпизод, тогда как

эпилепсия — болезнь. Одиночный припадок не позволяет диагностировать эпилепсию, ровно как и серия припадков, если они вызваны провоцирующими факторами, например, алкогольной абстиненцией или опухолью мозга. Диагностика эпилепсии требует, чтобы припадки были спонтанными и повторяющимися.

Припадки возникают вследствие электрохимического патологического процесса в мозге. Поскольку нейроны либо активируют, либо тормозят соседние клетки, большинство эпилептических синдромов обусловлены нарушением баланса между двумя этими действиями. Хотя, по-видимому, практически все нейромедиаторы и нейромодуляторы в головном мозге вовлечены в патогенез эпилепсии, глутамат кислота и ГАМК играют особо важную роль, поскольку первый является основным возбуждающим медиатором, а вторая — основным тормозным медиатором мозга. Механизм действия некоторых противоэпилептических средств связан с блокадой глутаматергической возбуждающей передачи. Хотя торможение глутаматергической передачи приводит к устранению припадков, одновременно оно может быть причиной целого ряда нежелательных побочных эффектов, ограничивающих применение данных препаратов. ГАМК, являющаяся наиболее сильным тормозным медиатором, также может быть мишенью для противоэпилептических средств, и целый ряд препаратов с подобным действием разрешен к применению при эпилепсии.

В течение длительного времени ведется оживленная дискуссия на тему — являются ли эпилептические припадки результатом дисфункции всей центральной нервной системы или только ограниченной группы нейронов. При этом данные, указывающие на системный характер расстройства, более убедительны. В патогенезе припадков задействованы анатомические, физиологические и нейрохимические ресурсы головного мозга, которые обеспечивают распространение чрезмерного гиперсинхронного нейронного разряда из эпилептического очага, где при внутриклеточной регистрации выявляется *пароксизмальный деполяризационный сдвиг (ПДС)*.

На рис. 14.1 показан пароксизмальный деполяризационный сдвиг в нейроне гиппокампа, возникающий под влиянием каиновой кислоты — агониста глутаматных рецепторов, который также блокирует ГАМКергические тормозные круги. ПДС представляет собой гигантский возбуждающий постсинаптический потенциал. В его основе лежит потенциал-зависимое повышение кальциевой проводимости, которое способствует деполяризации клетки. Поскольку в норме, благодаря ГАМКергическому торможению, нейрон остается гиперполяризованным и большинство за-

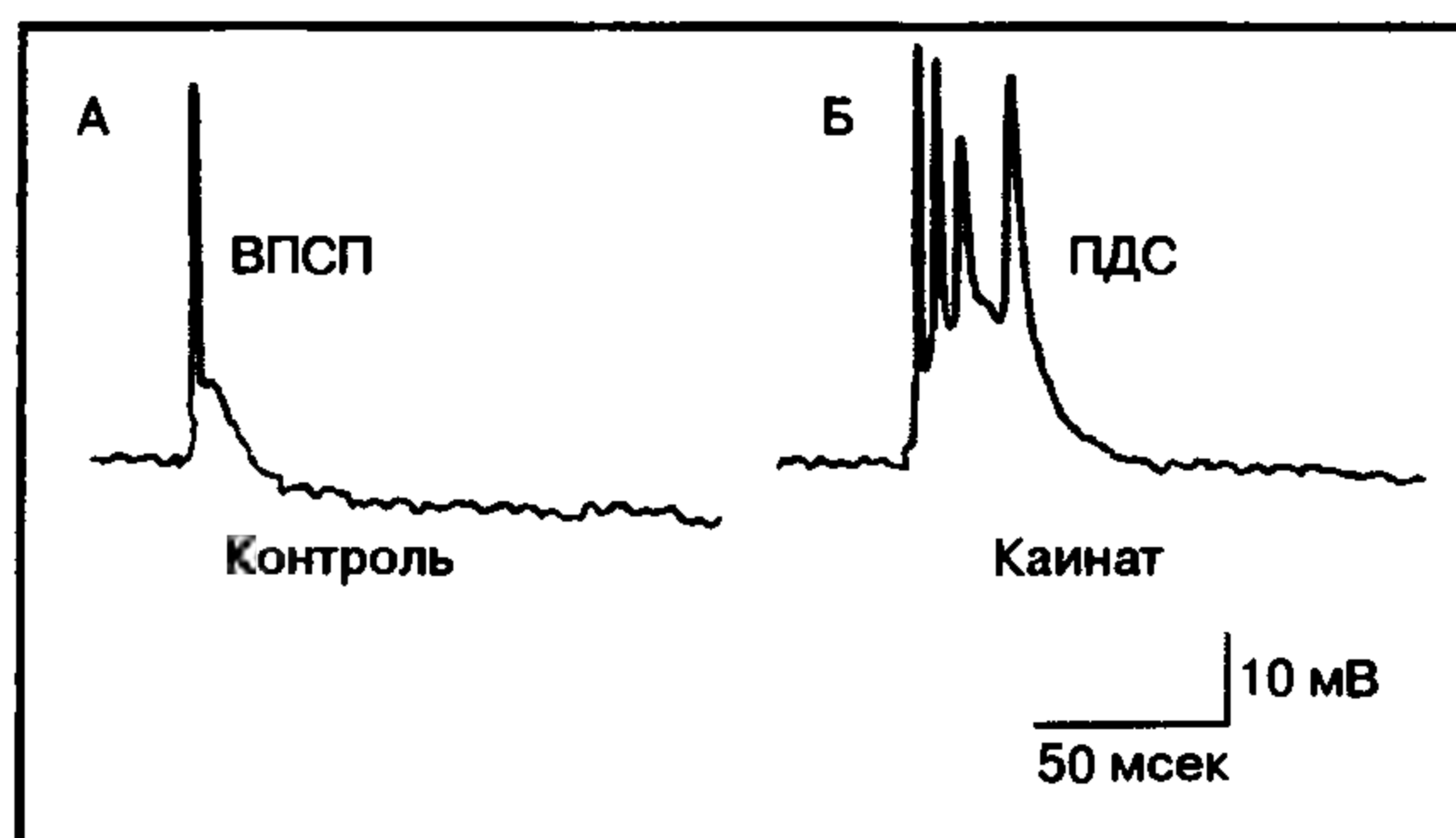


Рис. 14.1. Внутриклеточно зарегистрированный возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСР), генерируемый пирамидной клеткой гиппокампа при стимуляции афферентных волокон А — контроль (потенциал, зарегистрированный в клетке, расположенной в искусственной цереброспинальной жидкости); Б — реакция на аналогичный стимул в перфузате, содержащем каинат — аналог возбуждающей аминокислоты глутамата. ВПСР преформируется в пароксизмальный деполяризационный сдвиг — ПДС (положительные потенциалы направлены вверх)

висимых от деполяризации кальциевых каналов остаются закрытыми, возникновение отмеченного феномена может служить аргументом теории «эпилептического нейрона». Аномальную деполяризацию может спровоцировать и усиленный синхронный разряд, генерируемый в нейронных кругах.

Тормозные влияния в головном мозге имеют избирательную чувствительность к определенным факторам. Ингибиторный круг — полисинаптическая структура, образованная связанными между собой вставочными нейронами, использует ГАМК или другие тормозные нейромедиаторы. Эти пути более чувствительны к патологическим воздействиям (таким как гипоксия, гипогликемия или механическая травма), чем возбуждающие моносинаптические пути. Если возбуждающие синапсы функционируют нормально, а тормозные синапсы не функционируют, возникает припадок. Если повреждение достаточно тяжелое и, наряду с тормозными, страдают и возбуждающие системы, то припадки прекращаются, а вслед за этим развивается кома или наступает летальный исход.

Торможение нейронов в головном мозге — не одиночный процесс, а скорее иерархия процессов. *Тормозной постсинаптический потенциал (ТПСП)*, генерируемый ГАМК_A-рецептором — наиболее важная ее часть. Как уже упоминалось, этот рецептор обладает избирательной чувствительности к повреждению и антагонистам ГАМК_A-рецепторов, таким как пенициллин, пикртоксин или бикуккуллин. Некоторые нейроны имеют также ГАМК_B-рецепторы, агонистом которых является антиспастический препарат баклофен. Хотя разработаны несколько антагонистов ГАМК_B-рецепторов, ни один из них не применяется в клинической практике. ГАМК_B-рецепторы, по-видимому, особенно важны для генерации волны — одного из ЭЭГ-признаков пиково-волновой абсансной эпилепсии. Третий уровень торможения образуют кальций-зависимые калиевые каналы, которые опосредуют поствспышечную гиперполяризацию. Повышение внутриклеточного уровня кальция активирует калиевые каналы, выводящие калий из клетки, что приводит к гиперполяризации, которая сохраняется от 200 до 500 мсек. Четвертый уровень торможения обеспечивается активацией метаболических насосов, использующих в качестве источника энергии АТФ. Эти насосы обменивают три внутриклеточных иона натрия на два внеклеточных иона калия, что усиливает отрицательный внутриклеточный заряд. Хотя подобные насосы активируются интенсивным нейронным разрядом и служат для восстановления баланса ионов, свойственного равновесному состоянию, они могут приводить к длительной гиперполяризации клетки, сохраняющейся в течение многих минут. Существование этой иерархии имеет важное значение, поскольку нарушение одного из этих тормозных процессов не устраняет другие механизмы, которые могут брать на себя защиту мозга от избыточного возбуждения.

Абсансы (*petit mal*) — исключение из правила, согласно которому припадки возникают в результате ослабления тормозных влияний, поскольку они, вероятно, возникают в результате усиления или гиперсинхронизации торможения. Именно поэтому для абсансов скорее характерно отсутствие поведенческой активности, нежели произвольные избыточные или автоматизированные действия, наблюдаемые при других типах припадков.

Во время абсанса на электроэнцефалограмме регистрируются повторяющиеся последовательности пиков и волн (рис. 14.2). Три силы требуются для поддержания этой картины: возбуждающий стимул, генерирующий пик; тормозной стимул, ге-

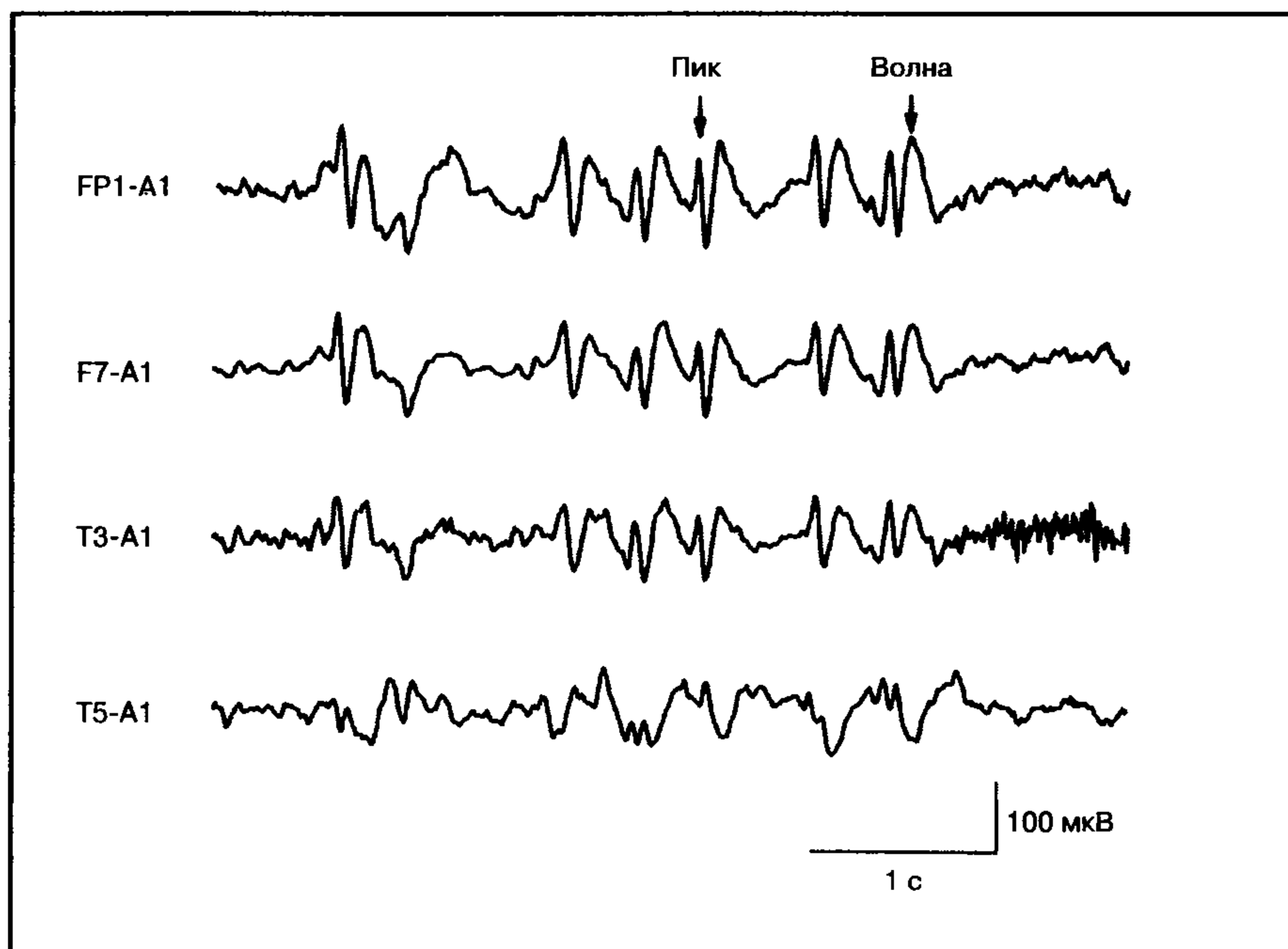


Рис. 14.2. Изображения пиков и следующих за ними медленных волн на электроэнцефалограмме человека.

Обозначения электродов на этом и последующем рисунке — в соответствии с Международной ЭЭГ-системой (негативные потенциалы направлены вверх)

нерирующий волну; и пейсмейкер, поддерживающий ритм. Предполагают, что пик обусловлен глутамат-опосредованным ВПСП (возбуждающий постсинаптический потенциал), волна — ГАМК_B-опосредованным ТПСП, а ритмичность — изменением активности кальциевых каналов в некоторых таламических ядрах. Эти представления служат основой для поиска новых подходов к лечению абсансов.

Нет простого объяснения, почему большинство припадков завершаются спонтанно, поскольку способность нейронов к разряду сохраняется и после прекращения припадка. Развитие особого постиктального состояния, предопределяющего прекращение припадка, может быть обусловлено несколькими факторами, в том числе гиперполяризацией нейронов, вероятно, связанной с функционированием метаболических насосов и снижением церебральной перфузии, что приводит к снижению активности нейронных кругов. Чрезмерное выделение нейромедиаторов и нейромодуляторов вследствие разрядов во время припадка также может вносить вклад в развитие постиктального состояния. Например, полагают, что эндогенные опиоидные пептиды, высвобождаемые во время припадка, тормозят функции мозга после пароксизма, поскольку антагонист опиоидных рецепторов налоксон оказывает пробуждающее действие на крысах, находящихся в ступоре после электрошокового припадка. Кроме того, аденозин, высвобождающийся во время припадка, активируя аденозиновые A₁-рецепторы, может частично блокировать последующую возбуждающую синаптическую передачу. Оксид азота — второй посредник, который влияет на состояние кровеносных сосудов и нейронов в головном мозге, может играть определенную роль и в развитии постиктального состояния.

Физиологические механизмы, ответственные за развитие постиктального состояния, имеют решающее значение для прекращения эпилептического припадка, но одновременно они также могут быть причиной постиктальных расстройств, которые у некоторых больных в большей степени нарушают жизнедеятельность, чем собственно припадки. В связи с этим разработка способов лечения, направленного на уменьшение продолжительности постиктального состояния, имеет важное значение.

Поскольку эпилепсия характеризуется повторяющимися припадками, полное объяснение механизмов развития этого расстройства должно учитывать хронические изменения в головном мозге, которые являются условием возникновения этих припадков. Повторяющиеся припадки могут быть вызваны широким кругом поражений головного мозга, в том числе перинатальной гипоксией, черепно-мозговой травмой, внутримозговыми кровоизлияниями и ишемическими инсультами. Нередко припадки возникают не сразу, а спустя несколько недель, месяцев или лет после повреждения мозга. Проведено несколько исследований, в которых изучались изменения в мозге после повреждения, приводящие к развитию хронической гипервозбудимости мозговых структур. Полезной моделью для изучения этого процесса оказался гиппокамп, подвергнутый химическому воздействию каиновой кислотой (нейротоксина с относительно избирательным действием) или чрезмерной электрической стимуляцией, которые вызывают селективную утрату некоторых нейронов. Гибель клеток приводит к разрастанию аксонов (спраутингу) других нейронов, которые вступают в контакт с деафферентированными клетками. Сходный процесс имеет место в двигательных единицах и приводит к появлению фасцикуляций. С этой точки зрения некоторые припадки могут рассматриваться как своего рода «фасцикуляции головного мозга», вызванные реорганизацией нейронов. Целью такой реорганизации, разумеется, является не продукция припадка, а восстановление целостности нейронных кругов. Цена, которую приходится за это платить, — это повышение возбудимости нейронов.

Известно, что эпилептические припадки возникают не просто в какой-либо одной зоне мозга, а скорее в кругах, образованных взаимодействующими между собой нейронами, которые ведут себя как аномальные сети. Удаление определенной области мозга тем не менее может привести к прекращению некоторых типов припадков. Механизм лечебного действия подобного хирургического вмешательства можно сравнить с перерезанием телефонного кабеля, прерывающего телефонный разговор даже в том случае, когда собеседники находятся на большом расстоянии друг от друга.

Некоторые зоны мозга, по-видимому, имеют особенно важное значение в генерации эпилептических припадков. Неспецифические таламические ядра, особенно ретикулярное ядро таламуса, имеет ключевое значение для генерации пик-волновых абсансов, а гиппокамп и миндалина, располагающиеся в медиальных отделах височных долей, — для генерации сложных парциальных припадков. Препириформная кора известна как зона, ответственная за возникновение височных припадков у крыс, кошек и приматов (Piredda et al., 1987). У крыс ретикулярная часть черной субстанции облегчает распространение и генерализацию эпилептической активности. У человека кора больших полушарий — наиболее важная структура, генерирующая эпилептические припадки. При этом фокальные припадки обычно возникают в результате повреждения или дисфункции новой коры (неокортекса) либо древней и старой коры (архикортекса и палеокортекса) в медиальных отделах височных долей. Хотя основные проявления припадков связаны с неокортексом, подкорковые системы также вовлечены в патогенез припадка, хотя структуры и пути, участвующие в развитии припадков, точно не известны.

Фундаментальные исследования меняют традиционные представления о механизмах развития эпилепсии, особенно фокальных припадков. Тем не менее, многие вопросы остаются без ответа, в том числе: какие системы вовлечены в механизм развития генерализованных припадков, каким образом припадки начинаются и заканчиваются, какие процессы приводят к формированию эпилептического очага после повреждения головного мозга, какую роль играет наследственная предрасположенность к развитию припадков, чем объясняется приуроченность некоторых форм эпилепсии к определенным фазам развития головного мозга, почему аномальная электрическая возбудимость проявляется различными типами припадков.

Клинические проявления эпилептических припадков

Проявления припадков зависят от нескольких факторов, наиболее важным из которых является локализация той зоны в мозге, где возникает патологический электрический разряд. На рис. 14.3 показана связь типов припадков с функциональной нейроанатомией. Кортикальная зона, контролирующая движения и чувствительность, имеет вид полосы и расположена вдоль границы лобной и теменной долей. При этом та часть, которая контролирует движения, располагается роstralнее (в проекции лобной коры), а та часть, которая обеспечивает восприятие соматосенсорной афферентации, — более каудально (в проекции теменной доли). Если двигаться от верхней части этой области латерально и вниз, то в ней последовательно расположены зоны представительства туловища, проксимального отдела рук, кистей, пальцев, лица, губ. Зона представительства языка расположена в этой моторно-сенсорной полоске латеральнее и ниже других. Эпилептическое возбуждение во время припадков может распространяться вдоль этой зоны, последовательно активируя каждую из групп мышц в течение нескольких секунд или минут (джексоновский марш). Моторная речевая зона Брока обычно расположена в левой лобной доле спереди от моторной

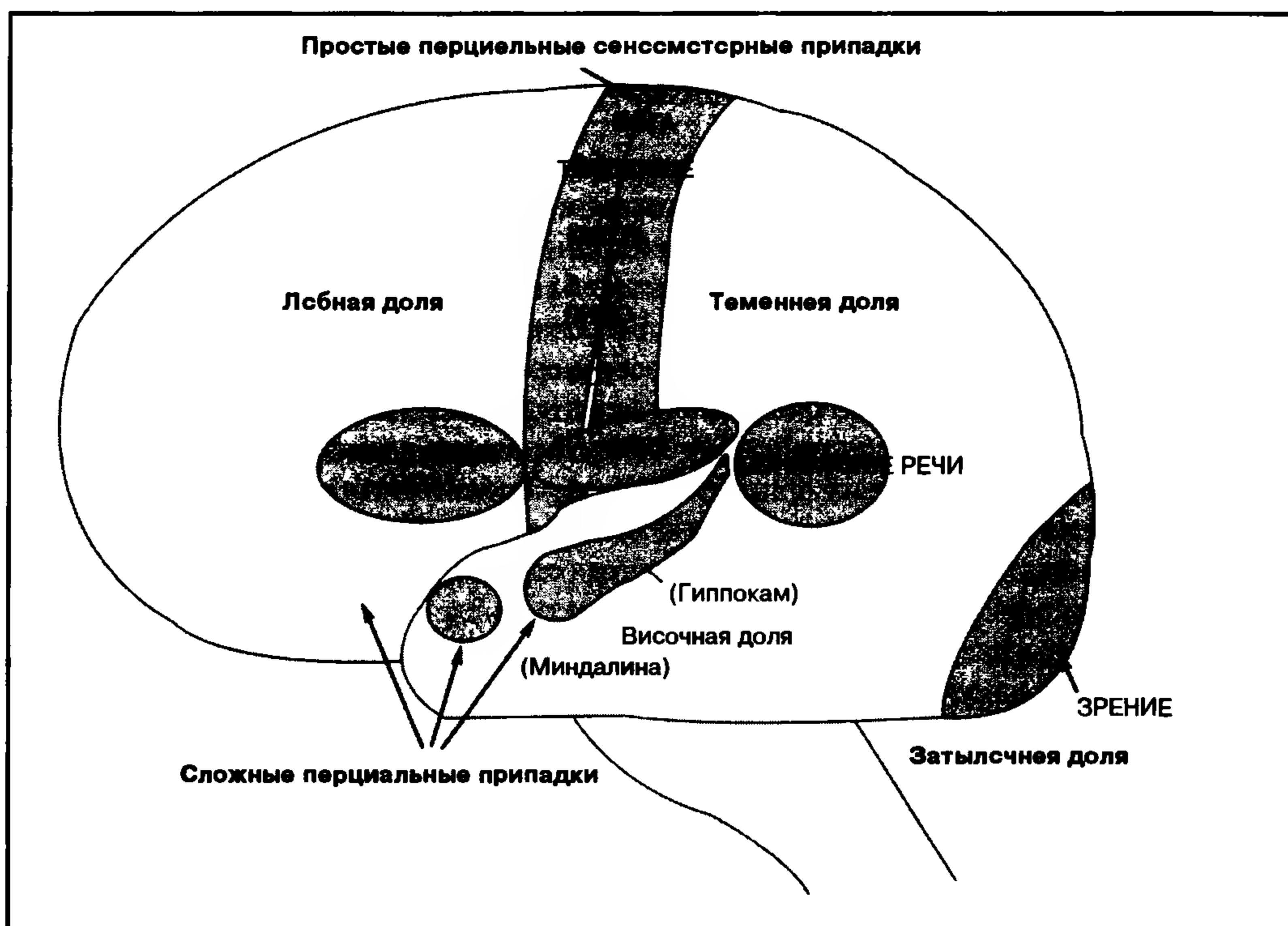


Рис. 14.3. Схема функционально значимых зон мозга, генерирующих парциальные припадки. Структуры, названия которых заключены в скобках, локализованы в медиальных отделах височной доли

полоски, а зона понимания речи Вернике — в теменно-височной области. Зрительное восприятие обеспечивается задними полюсами затылочных долей. Фокальная эпилептическая активность в этих регионах вызывает расстройство соответствующей функции или искажение соответствующего аспекта восприятия.

Глубинные отделы височных долей — это та зона мозга, которая имеет особенно важное значение для развития эпилептических припадков. В состав височных долей входят миндалина и гиппокамп — наиболее эпилептогенные структуры мозга, которые в наибольшей степени вовлечены в патогенез эпилепсии у взрослых. По этой причине миндалина и гиппокамп, вовлеченные в регуляцию эмоций и процессы памяти, представляют собой важные мишени при хирургическом лечении эпилепсии.

Если патологический электрический разряд возникает в лобной коре, у больного возникает двигательный припадок, если в сенсорной коре — патологическое сенсорное восприятие, если в зрительной коре — вспышки света и элементарные зрительные ощущения. Припадки, генерирующиеся в глубинных структурах височной доли, проявляются остановкой активности, мнестических процессов, сознания и появлением автоматизмов. Если эпилептическая активность распространяется на все регионы мозга, возникает типичный генерализованный тонико-клонический припадок с утратой сознания, тоническим напряжением туловища и подергиваниями в конечностях.

Классификация эпилептических припадков

Поскольку припадки классифицируют, главным образом, на основе соглашения о терминологии, вырабатываемого комитетом экспертов, а не на основе каких-либо фундаментальных положений, классификационная схема, несомненно, будет меняться по мере роста знаний об эпилепсии (табл. 14.1).

Припадки подразделяют на две большие категории: парциальные (фокальные) и генерализованные. Парциальные припадки генерируются в ограниченной зоне мозга, что приводит к появлению фокальной симптоматики, например, подергиваний в конечностях или лице, расстройству чувствительности и даже изменению памяти (как, например, при височных припадках). Генерализованные припадки возникают в результате вовлечения всего головного мозга. Хотя некоторые специалисты полагают, что эти припадки генерируются в глубинных структурах мозга, широко проецирующихся на корковую поверхность и в результате проявления дисфункции различных отделов мозга возникают практически одновременно, истинные механизмы развития генерализованных припадков остаются неизвестными.

Парциальные припадки подразделяются на простые парциальные (без утраты сознания или памяти) и сложные парциальные (с утратой сознания или памяти). Простые парциальные припадки могут проявляться подергиваниями, патологическими ощущениями, зрительными образами, звуками, запахами, искажением восприятия. Если эпилептическая активность распространяется на вегетативные структуры, возникают ощущение прилива или тошнота. При всех типах простых парциальных припадков больной остается в сознании и помнит все, что с ним происходит. Если у больного возникает спутанность сознания или он не может вспомнить, что происходило с ним во время припадка, то припадок определяется как сложный парциальный.

Таблица 14.1. Международная классификация эпилептических припадков (упрощенный вариант)

Парциальные припадки (генерируются в ограниченной зоне мозга)
Простые (без нарушения сознания или памяти):
— сенсорные
— моторные
— сенсомоторные
— психические (патологические идеи или измененное восприятие)
— вегетативные (ощущение теплоты, тошноты, прилива и т.д.)
Сложные (с нарушением сознания или памяти)
— с аурой (предвестниками) или без ауры
— с автоматизмами или без автоматизмов
Вторично генерализованные
Генерализованные припадки (генерируются обширной зоной мозга)
Абсансы (<i>petit mal</i>)
Тонико-клонические (<i>grand-mal</i>)
Атонические (дроп-припадки)
Миоклонические
Неклассифицируемые припадки

Сложные парциальные припадки ранее обозначались как психомоторные, височные или лимбические. Сложные парциальные припадки могут начинаться с ауры — предвестника припадка, которая часто проявляется ощущениями «уже виденного» (*deja vu*), тошноты, теплоты, ползания мурашек или искаженным восприятием. Однако примерно половина больных со сложными парциальными припадками не помнит ауры. Во время сложного парциального припадка больные часто выполняют автоматизированные действия — шарят вокруг себя, облизывают губы, снимают одежду, бесцельно слоняются, повторяют бессмысленные фразы. Подобные бессмысленные действия называются автоматизмами — они наблюдаются у 75% больных со сложными парциальными припадками.

Генерализованные припадки подразделяют на несколько категорий (см. табл. 14.1). Абсансы, ранее обозначавшиеся как *petit mal* (малые припадки), обычно начинаются в детском возрасте. Они представляют собой кратковременные приступы утраты сознания, сопровождающиеся застывшим взглядом, подергиванием век или кивком головы. Абсансы бывает трудно отличить от сложных парциальных припадков, которые также сопровождаются застыванием взгляда, но абсансы обычно продолжаются более короткое время, чем сложные парциальные припадки, и характеризуются более быстрым восстановлением сознания. В дифференциальной диагностике этих типов припадков полезна ЭЭГ (см. ниже).

Генерализованные тонико-клонические припадки, ранее называвшиеся большими припадками (*grand mal*), начинаются с внезапной утраты сознания и тонического напряжения туловища и конечностей, вслед за которым возникают ритмические клонические подергивания конечностей. Больной издает крик, вызванный сокращением дыхательных мышц при сомкнутых голосовых связках. Припадок (*ictus*) обычно продолжается от 1 до 3 мин, после чего наступает постиктальное (послеприпадочное) состояние, характеризующееся вялостью, сонливостью, спутанность сознания, ко-

торое может продолжаться часами. Постиктальный период может возникать после любого припадка.

Эпилептическая активность, возникнув в определенной зоне, может распространиться на весь мозг, вызывая генерализованный тонико-клонический припадок. Важно различать истинные (первично генерализованные) большие судорожные припадки от парциальных припадков с вторичной генерализацией, поскольку эти два типа припадков могут требовать применения разных противоэпилептических средств. Более того, при вторично генерализованных тонико-клонических припадках возможно хирургическое лечение, в то время как при первично генерализованных тонико-клонических припадках оно не проводится, так как нет явного источника (эпилептического очага), который можно было бы удалить.

Атонические припадки обычно возникают после повреждения мозга. При атоническом припадке внезапно снижается мышечный тонус и больной может упасть на землю. В некоторых случаях больные вынуждены носить шлем, что предотвратить серьезные повреждения головы.

Миоклонический припадок характеризуется кратковременным быстрым подергиванием или серией подергиваний, обычно менее координированных и организованных, чем при генерализованном тонико-клоническом припадке.

Эпилептический статус — это припадок или серия припадков, которые продолжаются, не прерываясь восстановлением сознания и других функций, более 30 мин. Эпилептический статус — неотложное состояние, поскольку может привести к повреждению нейронов и соматическим осложнениям. Выделяют несколько типов эпилептического статуса, соответствующих разным типам эпилептических припадков. Статус простых парциальных припадков известен как *epilepsia partialis continua* (постоянная парциальная эпилепсия). Статус сложных парциальных припадков и абсансов обозначается несколькими терминами, в том числе как бессудорожный статус, пик-волновой ступор, статус абсансов, эпилептическое сумеречное состояние. Рекомендации по диагностике и лечению эпилептического статуса разработаны специальной рабочей группой по эпилептическому статусу (Anonymous, 1993).

У больного может быть несколько типов припадков, причем один из типов может переходить в другой по мере того, как электрическая активность распространяется по мозгу. Обычно простой парциальный припадок переходит в сложный парциальный, а тот — во вторично генерализованный тонико-клонический припадок. В некоторых случаях противоэпилептические средства усиливают способность мозга ограничивать распространение эпилептической активности.

У взрослых чаще всего (более чем в 40% случаев) наблюдаются сложные парциальные припадки. Простые парциальные выявляются в 20% случаев, первичные генерализованные тонико-клонические припадки — в 20% случаев, абсансы — в 10% случаев, другие типы припадков — в 10% случаев. У детей абсансы встречаются значительно чаще, чем у взрослых.

Классификация эпилептических синдромов

Классификация эпилептических припадков не несет в себе информации о состоянии больного, причинах, тяжести, прогнозе заболевания. Отсюда вытекает необходимость

дополнительной классификационной схемы, позволяющей квалифицировать эпилептические синдромы. Это более объемная классификация, которая включает не только описание типа припадков, но и информацию о других клинических особенностях заболевания. Ниже описаны некоторые из этих эпилептических синдромов.

ИНФАНТИЛЬНЫЕ СПАЗМЫ/СИНДРОМ ВЕСТА

Инфантильные спазмы возникают у детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет и характеризуются внезапным сгибательными спазмами и высоким риском умственной отсталости. Во время сгибательных спазмов у ребенка внезапно разгибаются конечности, туловище наклоняется вперед, издается крик. Эпизод продолжается несколько секунд, но может повторяться несколько раз в час. При ЭЭГ выявляется гипсаритмия с высокоамплитудными пиками и дезорганизованной высокоамплитудной фоновой активностью. Раннее активное лечение способно уменьшить риск развития стойкой умственной отсталости. Хотя вальпроевая кислота и бензодиазепины считаются препаратами выбора, их эффективность невелика. Из новых препаратов наиболее обещающие результаты получены при применении вигабатрина и фелbamата, а также ламотриджина и топирамата.

СИНДРОМ ЛЕННОКСА—ГАСТО

Синдром Леннокса—Гасто — относительно редкое состояние (за исключением эпилептологических центров, где он составляет значительную часть больных с резистентными к лечению припадками). Он проявляется следующими характерными чертами: 1) полиморфными припадками, обычно включающими атонические и тонические припадки; 2) вариабельной умственной отсталостью; 3) изменениями ЭЭГ, в том числе медленной пик-волновой активностью. Хотя синдром обычно начинается в детском возрасте, от него могут страдать и взрослые. Синдром Леннокса—Гасто очень труден для лечения, лишь у 10—20% больных терапия дает удовлетворительные результаты. Поскольку припадки почти всегда мультифокальные, хирургическое лечение при этом заболевании малоэффективно, хотя коллозотомия способна уменьшить степень внезапности припадка и предотвратить травмы. Несмотря на то, что вальпроевая кислота, бензодиазепины, ламотриджин, вигабатрин, топирамат и фелbamат могут оказаться полезными при этом состоянии, результаты лечения часто бывают неудовлетворительными.

ФЕБРИЛЬНЫЕ ПРИПАДКИ

Фебрильные припадки провоцируются лихорадкой и обычно проявляются у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет тонико-клоническими судорогами. Фебрильные припадки следует отличать от припадков, вызванных более серьезными заболеваниями, такими как менингит. Фебрильные припадки часто очень пугают родителей, однако обычно имеют доброкачественный характер. Хотя они рассматриваются как фактор риска для развития в последующем сложных парциальных припадков, нет убедительных доказательств, что предотвращение фебрильных припадков снижает этот риск. У большинства детей с фебрильными припадками в последующем не развивается эпилепсия. В связи с этим целесообразность назначения противоэпилептических средств, способных оказать неблагоприятное влияние на обучаемость и личность ребенка, ставится под сомнение. Для предупреждения фебрильных припадков обычно используют фенobarбитал. Но он эффективен лишь при ежедневном приеме, поскольку припадок обычно возникает сразу же после подъема температуры тела. Длительный ежедневный прием фено-

барбитала приводит к гиперактивности, нарушениям поведения и обучения у значительного процента детей. Многие детские неврологи полагают, что лечение фебрильных припадков оказывает более неблагоприятное влияние, чем эпизодически возникающие припадки, которые могут никогда не повториться, и советуют воздерживаться от лечения. Несколько испытаний при фебрильных припадках других противоэпилептических препаратов не принесли обнадеживающих результатов. Таким образом, проблема лечения фебрильных припадков остается дискуссионной.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ЭПИЛЕПСИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ЦЕНТРАЛЬНО-ВИСОЧНЫМИ ПИКАМИ

Доброкачественная эпилепсия детского возраста с центрально-височными пиками (доброкачественная роландическая эпилепсия) — генетически детерминированное заболевание, обычно проявляющееся в детском или подростковом возрасте (от 6 лет до 21 года). Роландовой называется область в мозге, расположенная спереди от границы лобной и теменной долей. Припадки, генерирующиеся в этой зоне, проявляются подергиваниями и парестезиями в лице или кисти, иногда переходящие во вторично генерализованные тонико-клонические припадки. При этом состоянии ЭЭГ обычно выявляет выраженные пики в центральной и височной областях. Припадки чаще возникают при засыпании. Термин «доброкачественный» применяется не потому, что припадки могут проявляться минимальными симптомами, а из-за очень благоприятного долгосрочного прогноза. С возрастом припадки почти всегда регрессируют. Применение противоэпилептических средств необязательно, но при частых или тяжелых припадках используют средства, эффективные при парциальных припадках (чаще всего карбамазепин).

ЮВЕНИЛЬНАЯ МИОКЛОНИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ

Ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) — наиболее частая причина генерализованных припадков в молодом возрасте. В отличие от доброкачественной эпилепсии с центрально-височными пиками, возрастного регресса этих припадков не наблюдается. ЮМЭ — генетически детерминированный эпилептический синдром, обычно начинающийся у детей старшего возраста и подростков. В некоторых семейных случаях найден патологический ген на хромосоме 6. При ЮМЭ обычно отмечаются утренние миоклонии (подергивания конечностей или головы) и эпизодические генерализованные тонико-клонические судороги. ЭЭГ при ЮМЭ обычно выявляет генерализованные комплексы «пик-волна» частотой 3–6/с. Характерна высокая эффективность противоэпилептических средств, в том числе вальпроевой кислоты и бензодиазепинов. При непереносимости этих средств могут применяться ламотриджин и топирамат.

Причины эпилептических припадков

Любое повреждение головного мозга может быть причиной формирования эпилептического очага, однако более чем у половины больных с эпилепсией никаких очаговых повреждений или каких-либо иных явных причин не обнаруживается. Предполагается, что в подобных случаях имеет место скрытое (микроструктурное) повреждение или дисбаланс возбуждающих и тормозных нейромедиаторных систем в головном мозге. Специалисты-эпилептологи в настоящее время выделяют два вида эпилепсии: 1) *идиопатическую*, то есть не связанную с каким-либо очаговым повреж-

дением и предположительно имеющую наследственный характер; 2) *криптогенную*, то есть эпилепсию, обусловленную специфическим поражением не генетической природы, которое в последующем может быть в принципе установлено.

С возрастом удельный вес тех или иных причин, вызывающих припадки, меняется. В детском возрасте припадки особенно часто вызываются родовыми травмами, инфекциями (например, менингитом) или лихорадкой. В среднем возрасте припадки чаще связаны с черепно-мозговой травмой, инфекциями, с употреблением алкоголя, кокаина или лекарственных средств. У пожилых самыми частыми причинами припадков являются опухоли мозга и инсульты. Однако в любом возрасте чаще всего встречаются припадки, связанные с криптогенной эпилепсией.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ ПРИПАДКОВ

Фундаментальные научные и клинические исследования позволили установить важность генетических факторов в происхождении эпилепсии. Генетические факторы представляются особенно важными при генерализованных формах эпилепсии, проявляющихся абсансами, генерализованными тонико-клоническими припадками или миоклоническими припадками. По-видимому, генетический дефект не сам по себе вызывает эпилепсию, но скорее изменяет чувствительность мозга, в результате чего человек становится предрасположенным к развитию эпилепсии. Иногда для развития эпилепсии необходимо сочетание нескольких генетических изменений или сочетание генетического дефекта с воздействием внешних факторов. Со временем будет обнаружено множество — быть может, сотни — генетических мутаций, связанных с развитием эпилепсии. Хотя в настоящее время установлено относительно немного таких генетических мутаций, это одно из наиболее быстро развивающихся направлений научных исследований. Как только удастся лучше охарактеризовать генетическую предрасположенность к припадкам, фармакологические компании получат возможность разрабатывать новые, более эффективные и безопасные противоэпилептические средства.

Родственники больных с идиопатическими формами эпилепсии имеют более высокий риск эпилептических припадков, по сравнению с другими лицами. Но поскольку пенетрантность генов, определяющих развитие эпилепсии, довольно низка, у большинства родственников не возникает этого заболевания. Некоторые формы эпилепсии, вызванные очаговыми поражениями мозга не генетической природы, тем не менее могут быть связаны с генетически детерминированной предрасположенностью, которая, например, повышает вероятность развития припадков после черепно-мозговой травмы.

ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА

Распространенность *черепно-мозговой травмы (ЧМТ)* в последние десятилетия растет подобно эпидемии. ЧМТ является одной из основных причин эпилепсии. Тем не менее, у большинства людей, перенесших ЧМТ, не развивается эпилепсия, поскольку для того, чтобы вызвать эпилепсию, ЧМТ должна быть достаточно тяжелой и вызвать необратимое повреждение мозга. Обычно эпилепсия возникает после проникающей травмы головного мозга или тяжелой закрытой травмы, вызывающей длительное коматозное состояние и амнезию. Сотрясение мозга, обычно сопровождающееся кратковременной потерей сознания, как правило, не приводит к развитию эпилепсии. Возникновение припадка в момент травмы еще не означает, что в последующем обязательно разовьется эпилепсия. В подобных случаях противоэпилептические препараты следует назначать лишь на короткий период, а в последующем можно провести их пробную отмену, чтобы оценить необходимость их дальнейшего приема. Посттравматическая

эпилепсия может проявиться спустя несколько лет после травмы. Разработаны специальные алгоритмы, позволяющие прогнозировать вероятность развития эпилепсии после ЧМТ.

ОПУХОЛИ МОЗГА

Опухоли мозга — весьма серьезная, хотя и относительно редкая причина припадков. Эпилептические припадки могут вызывать как доброкачественные, так и злокачественные опухоли, в том числе менингиомы, доброкачественные или злокачественные астроцитомы, глиобластомы, олигодендроглиомы, ганглиоглиомы, лимфомы и местатические опухоли. Припадки, вызванные опухолью, обычно имеют фокальный (парциальный) характер, а их проявления зависят от локализации опухоли. За некоторыми исключениями, например, при ганглиоглиоме, припадки обычно генерируются не клетками самой опухоли, а окружающей тканью, раздражаемой опухолью. Фокальные припадки, вызванные опухолью мозга, трудно поддаются лечению. Иногда единственной реалистичной целью лечения бывает блокирование вторичной генерализации. При успешном лечении опухоли припадки обычно урежаются и становятся менее выраженными. Больных следует предупредить, что полное или частичное удаление опухоли с помощью операции, облучения или химиотерапии не всегда приводит к полному регрессу эпилептических припадков. В связи с этим потребность в противоэпилептической терапии может сохраняться в течение длительного времени. У больного с опухолью мозга необъяснимое изменение частоты или характера припадков всегда требует дополнительного обследования.

ИНФЕКЦИИ

Эпилептические припадки у детей и взрослых относительно часто бывают вызваны инфекционными заболеваниями, прежде всего бактериальными, грибковыми или вирусными менингитами. Припадки возникают и при непосредственном повреждении вещества мозга при энцефалитах или абсцессах. Все эти инфекционные поражения могут проявляться повторяющимися припадками. При энцефалите, вызванном вирусом простого герпеса, который обычно поражает височную долю, вероятность развития эпилептических припадков особенно высока. По всему миру паразитарные инвазии (например, цистицеркоз) являются одной из частых причин эпилепсии. В последние годы повышается значимость токсоплазмоза как причины припадков у больных со СПИДом.

ИНСУЛЬТ

В том участке мозга, где при инсульте происходит частичное повреждение, но не гибель клеток, может сформироваться эпилептический очаг. Примерно в 5–15% случаев припадки возникают в острой фазе инсульта (чаще при эмболических и геморрагических инсультах), но в дальнейшем лишь менее чем у половины из этих больных формируется стойкая эпилепсия. Припадки, вызванные инсультом, обычно бывают фокальными или вторично генерализованными. Иногда сосудистое поражение мозга клинически не проявляется в силу небольших размеров очага или его локализации в функционально немой зоне. Небольшие инсульты могут не запоминаться больными и не визуализироваться при МРТ. Нередко у больного с вновь возникшими припадками подозревают небольшой инсульт, однако подтвердить это предположение или определить локализацию очага с помощью нейровизуализации не удастся. Обратная проблема возникает у пожилых больных с вновь возникшими припадками, у которых МРТ

почти всегда выявляет диффузные или мелкоочаговые изменения белого вещества, связанные с повреждением мелких мозговых сосудов. В настоящее время нет возможности определить, связаны ли припадки с этими микроинфарктами или нет.

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРИПАДКИ, ВЫЗВАННЫЕ ДИСПЛАЗИЯМИ

Дисплазия — скопление нормальных мозговых клеток в необычной для этих клеток зоне мозга. Для обозначения дисплазий применяют также термины «нарушения миграции», «гетеротопии», «аномалии развития». Сигналы, благодаря которым развивающиеся нейроны мигрируют в надлежащие зоны мозга, изучены плохо. Возможно, некоторые мозговые клетки получают неправильные «инструкции» и в процессе миграции преодолевают лишь часть пути к коре. Возможно, из-за того, что эти клетки не окружены их обычными соседями, они ускользают из-под контроля, который в норме тормозит их возбудимость. Дисплазии встречаются чаще, чем ранее предполагалось. Хотя обычно они невидимы при проведении компьютерной томографии, их можно выявить при магнитно-резонансной томографии с высоким разрешением. По тяжести дисплазии варьируют от невидимых при МРТ микродисплазий до развернутого диспластического синдрома, например, при туберозном склерозе.

НАРУШЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКОГО РАВНОВЕСИЯ

Не всегда припадки возникают в результате структурного повреждения головного мозга. Нарушения биохимического равновесия могут быть причиной припадков в тех случаях, когда МРТ не выявляет никаких изменений. Биохимическое равновесие в мозге может нарушать целый ряд веществ или патологических факторов, в том числе алкоголь, кокаин, психостимуляторы, антигистаминные средства, ципрофлоксацин, метронидазол, аминофиллин, фенотиазины, трициклические антидепрессанты, гипогликемия, гипоксия, гипонатриемия, гипокальциемия, почечная или печеночная недостаточность, осложненная беременность.

ГОРМОНЫ

Некоторые женщины отмечают связь между развитием припадков и менструальным циклом. Кроме того, во время беременности возможны как учащение, так и урежение припадков. Припадки иногда возникают или протекают тяжелее во время пубертата и могут сглаживаться в период менопаузы. Женские половые гормоны, особенно эстрогены и близкие к ним соединения, способны регулировать возбудимость мозга, что объясняет связь между гормонами и epileptическими припадками. К сожалению, пока нет способа повлиять на гормональный баланс таким образом, чтобы обеспечить долговременный контроль над припадками.

Эпидемиология эпилепсии

Эпилепсии — частое заболевание, отмечающееся у 0,5–1% американцев. Примерно у 5% населения в течение жизни возникает хотя бы один припадок любого происхождения. Кумулятивная распространенность эпилепсии у лиц, доживших до восьмого десятилетия жизни, составляет 10% (Hauser et al., 1996). Эпилепсия может развиваться в любом возрасте — от самого раннего до пожилого.

Многие исторические личности страдали эпилепсией, в том числе Юлий Цезарь, Петр Первый, Наполеон, Джеймс Медисон, Александр Македонский, Жанна Д'Арк, Апостол Павел, Федор Достоевский, Гюстав Флобер, Жан-Батист Мольер, Джонатан Свифт, Байрон, Гендель, Чайковский, Ван Гог, Альфред Нобель, Пифагор, Сократ.

Ситуации, провоцирующие припадки

Хотя большинство припадков возникает спонтанно, существуют определенные факторы, способные спровоцировать их возникновение. К ним относятся пропуск приема противоэпилептических препаратов, определенные фазы менструального цикла, беременность, мигающий свет, просмотр телевизора, видеоигры, недосыпание, интеркуррентное заболевание, мигрень. Реже провоцирующими факторами бывают определенные звуки, продукты питания, сенсорные стимулы, изменения температуры. Хотя стресс также нередко называют в качестве провоцирующего фактора, эта связь не доказана. В нашем обществе стрессовые ситуации весьма распространены, но в своем большинстве они не провоцируют развитие припадков. В связи с этим остается неясным, почему в одних случаях стрессовые ситуации провоцируют припадки, а в других — нет.

Употребление алкоголя и алкогольная абстиненция часто бывают пусковыми факторами припадков, так же, как и внезапное прекращение приема седативных и снотворных средств, например, барбитуратов или бензодиазепинов. Многие часто используемые препараты способны вызывать эпилептические припадки, однако нет доказательств, что кофеин или курение способны спровоцировать припадки, хотя некоторые больные отмечают индивидуальную чувствительность к этим веществам. Имеются сообщения о крайне необычных провоцирующих факторах, например, у некоторых больных припадки вызываются определенными запахами, звуками музыки и даже мыслями. Некоторые факторы ошибочно считаются провоцирующими из-за случайного совпадения. Эта возможность более вероятна в том случае, когда припадок возникает более чем через день после воздействия предполагаемого провоцирующего фактора, либо если припадок лишь однократно возник после воздействия того или иного фактора. На самом деле большинство припадков возникает без каких-либо провоцирующих факторов.

Социальные проблемы при эпилепсии

Социальные проблемы относятся к числу наиболее важных для больных с эпилепсией. Хотя в беседе с больными врачи преимущественно говорят о частоте припадков, побочном эффекте лекарственных средств, результатах обследований, больные часто хотят обсудить совсем иные вопросы: например, как преодолеть чувство отверженности, возникающее в связи с припадками, как припадки повлияют на возможность приобретения профессии, восстановления на работе, обучение в школе. Больные хотят знать, как повлияют припадки на их социальную жизнедеятельность и независимость, перспективу женитьбы, семейную жизнь, могут ли они родить ребенка, могут ли получить водительские права и т.д. Существует целый ряд страхов, заблуждений, стигм, связанных с эпилепсией. До сих пор у многих имеются представления, что эпилепсия связана с безумием и даже вселением дьявола. Успешное лечение эпилепсии, таким образом, требует обсуждения с больным всего комплекса социальных проблем.

Вопрос о возможности вождения автомобиля больными эпилепсией относится к числу проблемных. Очевидно, что больные с частыми припадками не должны водить автомобиль, однако при редких припадках при определенных условиях вождение может быть разрешено. В различных штатах США имеются разные требования к продолжительности бесприступного периода, дающего право на получение водительской лицензии, — от нескольких месяцев до 2 лет. Чем короче временной интервал, позволяющий больным с эпилепсией получать разрешение на временное вождение транспорта, тем в большей степени можно верить сообщениям больного о возникновении у него припадков. Больным с эпилептическими припадками может быть также дано разрешение на вождение автомобиля в том случае, если припадки у них возникают исключительно ночью либо если за определенное время до припадков постоянно возникает симптом-предвестник, который дает им возможность поставить машину на безопасную стоянку. Практически во всех штатах США больному вменяется в обязанность уведомление о заболевании соответствующих административных органов. Необходимость получения справки от врача часто приводит к тому, что больной скрывает от него истинную частоту припадков, что ведет к неадекватному лечению.

ТРУДОУСТРОЙСТВО

Большинство лиц с эпилепсией заняты продуктивной деятельностью в течение полного рабочего дня. При неконтролируемых припадках больным противопоказаны виды деятельности, требующие вождения автомобиля, работы с потенциально угрожающими жизни или травмоопасными механизмами, едкими химическими веществами, длительным пребыванием на высоте или под водой. В 1990 г. Americans for Disabilities Act запретил дискриминацию в отношении больных эпилепсией при устройстве на работу. Если человек с эпилепсией не может справиться с работой из-за припадков, ему должна быть предоставлена другая работа в соответствии с квалификацией.

ОБУЧЕНИЕ В ШКОЛЕ

Дети с эпилепсией могут успешно справляться со школьной программой, хотя в некоторых случаях возникают определенные трудности, которые могут быть связаны с неблагоприятной социальной обстановкой, недоброжелательным отношением сверстников, низкой самооценкой или заниженными ожиданиями. Трудности обучения могут быть обусловлены и основным заболеванием, повреждающим головной мозг. Другой важный фактор, оказывающий неблагоприятное влияние на обучаемость, — противоэпилептические препараты. Особенно неблагоприятны в этом отношении барбитураты.

БЕРЕМЕННОСТЬ

Женщины с эпилепсией могут беременеть, рожать, иметь здоровых детей и полноценно участвовать в их воспитании. Тем не менее беременность может сопровождаться высоким риском, связанным как с самими припадками, так и с необходимостью приема противоэпилептических средств. Риск рождения ребенка с аномалией развития у женщин с эпилепсией на несколько процентов выше, чем в среднем по популяции. Некоторые аномалии развития, вероятно, связаны с самими припадками или противоэпилептическими средствами.

Для снижения риска во время беременности предпочтительна монотерапия. Существуют разногласия в вопросе о том, какой препарат можно считать наиболее безопасным при беременности. Нет контролируемых исследований, которые бы позволили решить эту проблему. Хорошо известен гидантоиновый синдром плода, связанный с приемом фенитоина. Аномалии развития могут быть вызваны и барбитуратами. Дизрафический статус может быть связан с применением вальпроевой кислоты и карбамазепина. Лучшая стратегия во время беременности — использовать один препарат, наиболее эффективный в лечении данного типа припадков. Поскольку показано, что фолиевая кислота может в некоторой степени предотвращать аномалии развития плода у матерей, не страдающих неврологическим заболеванием, целесообразно рекомендовать ее прием в дозе 0,4–1,0 мг/сут всем женщинам, способным забеременеть.

ТРАВМЫ ВО ВРЕМЯ ПРИПАДКОВ

Хотя цель лечения заключается в том, чтобы жизнь людей, страдающих эпилепсией, была как можно более полноценной, следует предостеречь от возможности травмы во время припадков. При редких припадках (например, в случае малых припадков, возникающих реже, чем раз в три месяца) потребности в каких-либо ограничениях обычно не возникает. Однако при частых припадках необходимо проявлять осторожность в отношении воды, включая прием ванны (безопаснее принимать душ в положении сидя), высоты (кратковременный подъем по ступенькам обычно безопасен), некоторых движущихся механизмов и других потенциально опасных ситуаций. Этот риск существует как дома, так и на работе. Рекомендации, касающиеся безопасности больного, в каждом случае должны быть индивидуализированы.

ДИАГНОЗ

Наиболее информативный метод диагностики при эпилепсии — тщательный сбор анамнеза и детальной информации о проявлениях приступов. При физикальном и неврологическом осмотре следует уделить особое внимание выявлению неврологических симптомов, которые могут указывать на этиологию и локализацию эпилептического очага. Однако при эпилепсии анамнез более важен, чем физикальный осмотр.

Лабораторное исследование крови выполняется для установления инфекционных или биохимических причин припадков, а также исходных показателей белой и красной крови, численности тромбоцитов, функции печени и почек перед назначением противоэпилептических средств. Для исключения менингита может потребоваться люмбальная пункция.

Для выявления структурных изменений в мозге, которые могут быть причиной эпилептических припадков, — например, опухоли, гематомы, кавернозной ангиомы, артериовенозной мальформации, абсцесса, дисплазии или давнего инсульта, — может потребоваться нейровизуализирующее исследование. МРТ более информативна при эпилептических припадках, чем КТ, так как способна выявлять скрытые структурные изменения, в том числе мезотемпоральный склероз, который проявляется атрофией гиппокампа и увеличением интенсивности сигнала от него на T2-взвешенных изображениях.

Мезотемпоральный склероз (МТС) часто обнаруживается у больных с височной эпилепсией. В связи с этим широко дебатруется вопрос — является ли он причиной или следствием припадков. Хотя у лабораторных животных МТС развивается после повторных височных припадков, имеются лишь единичные наблюдения у человека с проведением МРТ в динамике, подтверждающие возможность появления и развития признаков МТС при повторяющихся припадках. С другой стороны, гипоксия и ишемия могут вызывать изменения в гиппокампе, аналогичные тем, что наблюдаются при МТС, до появления припадков. В любом случае МТС — очень полезный нейровизуализационный маркер височной эпилепсии, позволяющий установить локализацию эпилептического очага. Это, тем не менее, не может служить доказательством того, что все эпилептические припадки у данного больного генерируются именно в этой зоне.

ЭЭГ имеет особенно важное диагностическое значение при эпилепсии. ЭЭГ представляет собой регистрацию колебаний во времени электрических потенциалов между двумя точками. Обычно ЭЭГ записывается с помощью 8–32 пар электродов, устанавливаемых над разными участками головы. Регистрация электрической активности обычно происходит в течение 15–30 мин. В идеале ЭЭГ желательно записать как во время бодрствования, так и во время сна, поскольку эпилептическая активность может проявиться только в состоянии сонливости или поверхностного сна. Специалисты по ЭЭГ интерпретируют ее данные, обращая внимание на общий вольтаж, симметричность активности соответствующих участков мозга, частотный спектр, наличие определенных ритмов, например, альфа-ритма частотой 8–12/с в задних отделах мозга, наличие фокальных или пароксизмальных изменений. Фокальные изменения могут выявляться в форме медленных волн (например, дельта-активности частотой 0–3/с или тета-активности частотой 4–7/с) либо в форме снижения вольтажа ЭЭГ. Пароксизмальная активность может проявляться наличием пиков, острых волн, комплексов «пик-волна», изменениями, сопровождающими эпилептические припадки.

На рис. 14.4 показан пик в межприступном периоде. Острые волны аналогичны пикам, но имеют большую продолжительность: длительность пика не превышает 70 мс, длительность острых волн колеблется от 70 до 200 мс. Пик — локальное проявление пароксизмального деполяризационного сдвига синхронно разряжающихся нейронов. Пики обычно регистрируются в межприступном периоде и не коррелируют с какими-либо поведенческими феноменами, однако они помогают в диагностике и классификации эпилепсии и установлении локализации эпилептического очага. Пики в межприступном периоде выявляются примерно у 50–80% лиц с эпилепсией, однако для их регистрации иногда необходимы повторные исследования.

На рис. 14.2 показан комплекс «пик-волна», характерный для абсансной эпилепсии, а на рис. 14.5 — изменения ЭЭГ в начале сложного парциального припадка височного происхождения. При парциальных припадках выявляется несколько типов изменений. Наиболее частый из них — фокальные ритмичные (2–10/с) медленные волны, меняющиеся по частоте и амплитуде в течение секунд или минут и распространяющиеся на другие зоны головы. Припадок может также начинаться с ритмичных пиков, комплексов «пик-волна» или низкоамплитудной быстрой активности. Припадки, генерируемые неокортикальным эпилептическим очагом малых размеров или очагами, расположенными в глубинных отделах лобной и височной долей, непосредственно не проецирующихся на кору, могут не выявляться на обычной ЭЭГ,

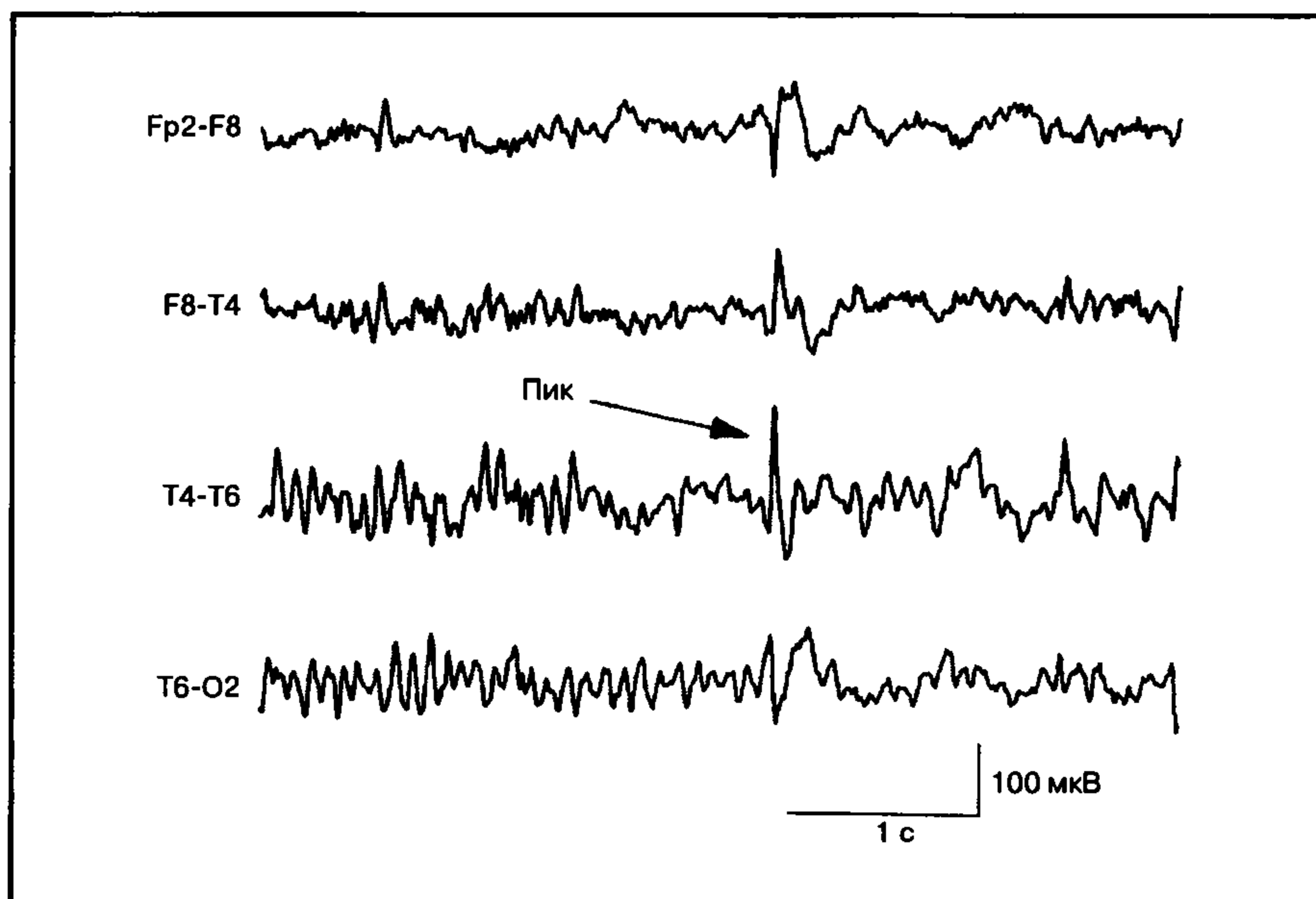


Рис. 14.4. Клинический пример ЭЭГ: межприпадочный пик (негативные потенциалы направлены вверх)

получаемой с помощью поверхностных отведений. Тем не менее более 90% припадков находят отражение на ЭЭГ.

Обычно ЭЭГ редко удастся снять во время припадка. Поэтому в тех случаях, когда припадок нужно обязательно зафиксировать для уточнения локализации эпилептического очага при планировании оперативного вмешательства, необходима длительная регистрация ЭЭГ. Видео- и аудиорегистрацию можно синхронизировать с ЭЭГ для того, чтобы выявить соответствие между поведенческими феноменами и электрической активностью. В некоторых случаях перед оперативным вмешательством приходится прибегать к инвазивной регистрации ЭЭГ с помощью внутричерепных электродов.

Данные ЭЭГ, взятые сами по себе, не могут служить основанием для диагностики эпилепсии. ЭЭГ — это лишь дополнительное исследование, подтверждающее данные анамнеза. Следует учитывать, что у некоторых лиц выявляются патологические пики на ЭЭГ, но никогда не бывает припадков, и, следовательно, у них нельзя диагностировать эпилепсию. Напротив, у больных с эпилепсией в межприступном периоде ЭЭГ может быть нормальной.

Имитация эпилепсии

Некоторые состояния могут проявляться патологическими движениями, ощущениями, утратой реактивности, но они не связаны с патологическим электрическим разрядом в головном мозге (табл. 14.2). Так, обморок может быть неправильно расценен как эпилептический припадок, хотя в типичном случае не сопровождается столь

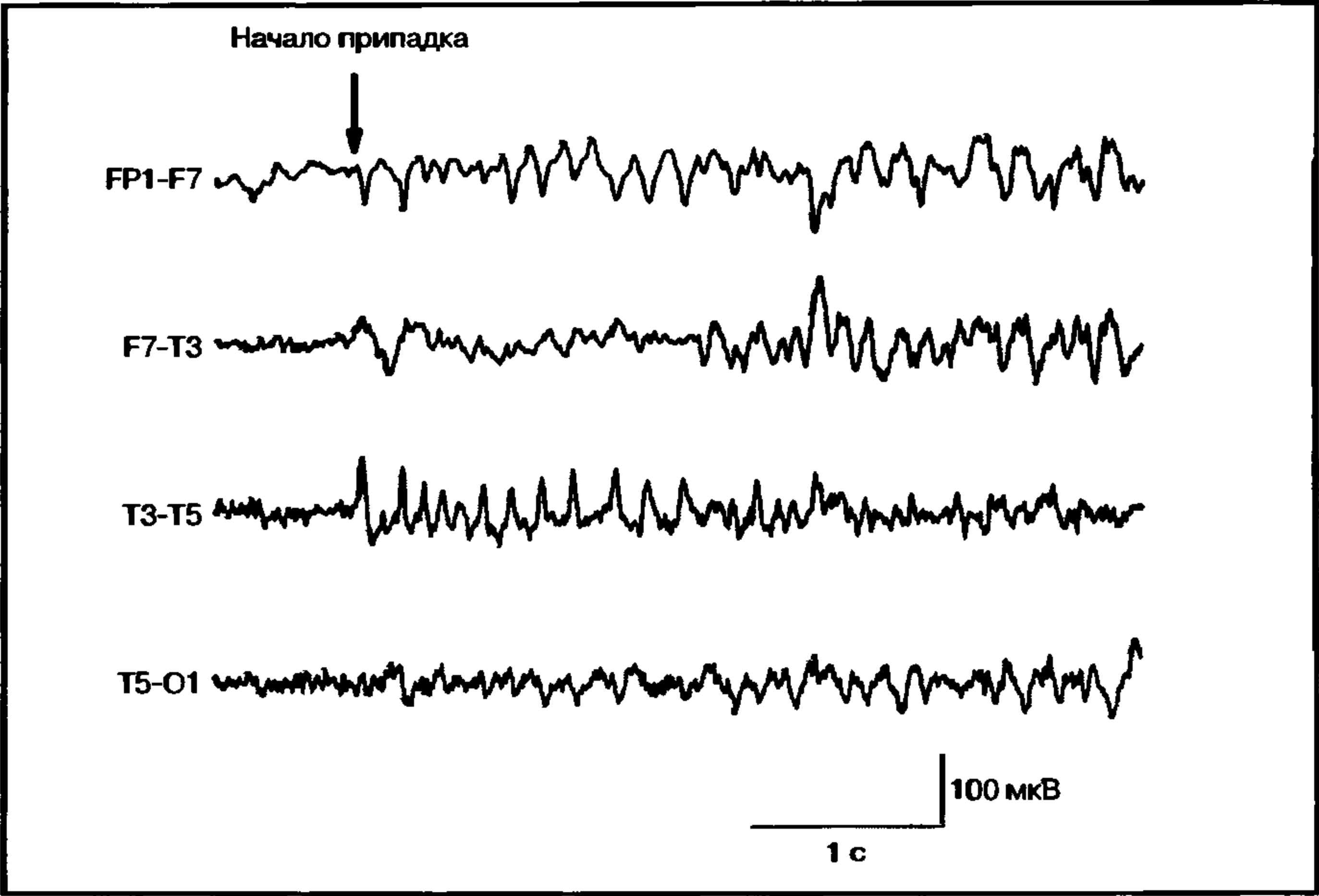


Рис. 14.5. Клинический пример ЭЭГ. Появление ритмической островолновой активности в левой височной области с началом сложного парциального припадка (негативные потенциалы направлены вверх)

длительным периодом судорог. Резкое снижение перфузии мозга может вызвать симптомы, сходные с эпилепсией. Гипогликемия или гипоксия способны вызвать спутанность сознания, как при эпилептическом припадке, а у некоторых больных могут возникать трудности в дифференциальной диагностике припадков с тяжелыми приступами мигрени, сопровождающимися спутанностью сознания. Транзиторная глобальная амнезия проявляется внезапно возникающей и спонтанно проходящей утратой способности запоминать новую информацию. От сложных парциальных припадков ее можно отличить по продолжительности (несколько часов) или по сохранности всех других когнитивных функций. Нарушения сна, такие как нарколепсия, катаплексия или чрезмерная дневная сонливость, могут также напоминать эпилептические припадки. Экстрапирамидные синдромы, такие как тремор, тики, дистонические позы, хорей, иногда ошибочно принимают за простые моторные парциальные припадки.

Таблица 14.2. Состояния, имитирующие эпилепсию

Обмороки
Транзиторные ишемические атаки
Нарушения сердечного ритма
Гипогликемия
Гипоксия
Приступы мигрени со спутанностью сознания
Транзиторная глобальная амнезия
Расстройства сна (нарколепсия, катаплексия, чрезмерная дневная сонливость)
Вестибулопатии
Дрожательные гиперкинезы, тики, дистония
Панические атаки
Гипервентиляционные приступы
Ночные страхи
Неэпилептические припадки (психогенные припадки, псевдоприпадки)

Психогенные состояния также трудно отличить от эпилептических припадков. К таким состояниям относятся панические атаки, гипервентиляция, синдром эпизодической потери контроля (приступы ярости, перемежающееся взрывное расстройство), а также психогенные припадки, которые бывает особенно трудно отличить от истинных эпилептических припадков. При приступах задержки дыхания (аффективно-респираторных приступах) ребенок в состоянии гнева или испуга задерживает дыхание, синеет, утрачивает сознание, после чего возможны подергивания. Ночные страхи характеризуются внезапным неполным пробуждением из состояния сна с пронзительным криком и спутанностью сознания. Хотя приступы задержки дыхания и ночные страхи вызывают настороженность родителей, это доброкачественные состояния. Психогенные припадки называют также психосоматическими припадками, псевдоприпадками или неэпилептическими припадками. Они провоцируются подсознательным конфликтом. В большинстве случаев неэпилептический припадок представляет собой не сознательную симуляцию припадка, а подсознательную психосоматическую реакцию на стресс. Лечение психогенных припадков состоит в психологическом консультировании и поведенческой терапии, а не в применении противоэпилептических средств. Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг обычно необходим для подтверждения диагноза психогенных припадков, поскольку изменения, обычно наблюдаемые при эпилептическом припадке, при психогенном припадке отсутствуют. Поскольку припадки, имитирующие эпилептические, бывает трудно отличить от истинных эпилептических припадков, некоторые пациенты, у которых ошибочно диагностирована эпилепсия, в течение многих лет лечатся неадекватно, принимая противоэпилептические средства. Получение подробной информации о характере приступа имеет ключевое значение для диагностики псевдоприпадков. При этом особое внимание следует уделить характеру продрома, стереотипности, длительности приступов, ситуации, в которой они возникают, провоцирующим факторам, особенностям поведения больного во время приступов (рис. 14.6).

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Соли брома были первым эффективным противоэпилептическим средством. Начиная с 1850 года, бромиды применялись исходя из ошибочного убеждения, что, ослабляя половое влечение, можно уменьшить выраженность припадков. Хотя бромиды, действительно, обладали противоэпилептическим действием, они были токсичными и перестали применяться, как только через 60 лет в практику были введены барбитураты. Фенобарбитал первоначально использовался как седативный и снотворный препарат. Со временем по счастливой случайности был открыт и его противоэпилептический потенциал. Постепенно стали появляться и другие противоэпилептические средства, которые, как правило, были химическими производными фенобарбитала — например, фенитоин, разработанный в 1938 году и ставший первым неседативным противоэпилептическим средством. В то же время карбамазепин, появившийся в 1950-х годах, первоначально использовался как средство для лечения депрессии и боли. Вальпроевая кислота вначале применялась лишь как растворитель,

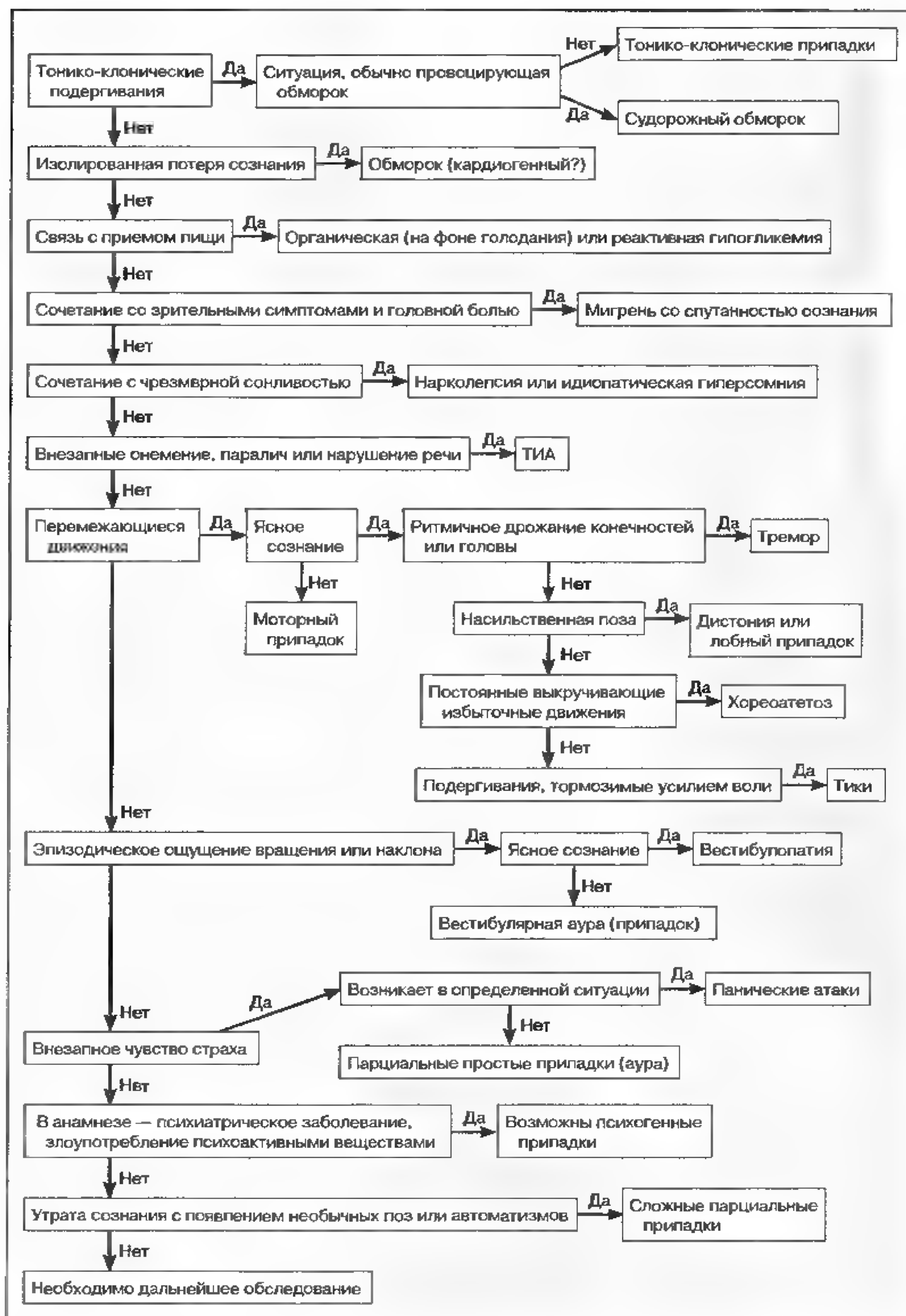


Рис. 14.6. Алгоритм диагностики эпилепсии и имитирующих ее состояний

и ее противоэпилептические свойства были открыты совершенно случайно, когда ее использовали для растворения соединений, которые испытывали в качестве противоэпилептических средств.

Потенциал противоэпилептических средств проверяется с помощью экспериментальных моделей, создаваемых на лабораторных животных, например, с помощью максимального электрошока. В этом случае проверяется способность препаратов тормозить тонические судороги у мышей или крыс, подвергающихся электрическому шоку. При этом способность защищать от максимального электрошока позволяет предсказать эффективность препарата при парциальных и вторично генерализованных припадках. Противоэпилептические свойства фенитоина были обнаружены именно с помощью этого метода.

В начале 1950-х годов была показана эффективность этосуксимида при абсансах (*petit mal*). Любопытно, что хотя этот препарат не защищает от последствий максимального электрошока, он тормозит припадки, вызванные **пентилентетразолом (ПТЗ)**. В связи с этим пентилентетразоловые припадки стали моделью для оценки эффективности противоабсансных препаратов. Припадки, индуцированные другими конвульсантами, например, стрихнином, пикротоксином, аллилглицином и N-метил-D-аспартатом, иногда также используются для проверки эффективности противоэпилептических средств. Если препарат защищает от припадков, вызванных одним агентом, но не другим агентом, это может свидетельствовать о селективности его действия в отношении определенных типов припадков.

Относительно недавно для проверки эффективности противоэпилептических средств стали использоваться киндлинг-припадки, а также другие модели сложных парциальных припадков. На модели киндлинг-припадков электрошок наносится с помощью электродов, имплантированных в глубинные отделы мозга. Хотя удары электрического тока не оставляют поначалу резидуальных изменений, при их повторении на протяжении нескольких дней или недель возникают сложные электрические разряды, имеющие тенденцию к персистированию и приводящие к судорожным припадкам. В этой ситуации говорят, что животное «заведено» (от англ. *kindling* — зажигание, растопка). Киндлинг-припадки используются для оценки эффективности препаратов, которые могут быть полезными при височной эпилепсии. Поскольку каиновая кислота, являющаяся аналогом глутаминовой кислоты, оказывает избирательное токсическое действие на глубинные структуры височных долей, ее также иногда используют для создания модели височной эпилепсии. Некоторые линии крыс и мышей служат для создания моделей разных типов припадков. Особый интерес в этом отношении вызывает создание на крысах модели абсансов.

Хотя различные экспериментальные модели применяются для оценки эффективности препаратов при разных типах припадков, соответствие между эффектом на экспериментальных моделях и эффективностью в отношении определенного типа припадков у человека прослеживается не всегда. В целом, лекарственные средства, которые оказываются эффективными в относительно нетоксических дозах на нескольких экспериментальных моделях эпилепсии, обычно демонстрируют более высокую эффективность и в клинических условиях. Тем не менее, демонстрация эффекта препарата на экспериментальной модели — это лишь первый необходимый шаг к испытанию его на человеке, и он не дает гарантии, что данное средство окажется безопасным и эффективным у больных людей.

Разработка противоэпилептического средства прошла несколько стадий (табл. 14.3). Бромиды символизируют эру ошибочных теорий, фенобарбитал — эру случайных открытий, примидон и мефорбарбитал — эру имитации фенобарбитала, фенитоин — эру опробования противоэпилептических средств с помощью методики максимального электрошока. Большинство новых противоэпилептических препаратов были разработаны с целью селективного воздействия на нейрохимические системы в мозге. Так, вигабатрин и тиагабин повышают синаптическую доступность ГАМК. Первый блокирует метаболизм ГАМК, второй — обратный захват ГАМК в нейронах и глиальных клетках. Действие ламотриджина и ремацемида частично

Таблица 14.3. История развития противоэпилептической терапии

Десятилетия	Эра	Механизм	Примеры
1850	Ошибочных теорий	Ослабление полового влечения	Бромиды
1910	Интуитивных прозрений	Седативное действие	Фенобарбитал
1930	Имитации	Барбитураты	Примидон
1940	Целенаправленного поиска	Максимальный электрошок Пентилентетразоловые припадки Другие модели	Фенитоин Этосуксимид
1990	Физико-химическая	ГАМК Глутамат Ионные каналы	Вигабатрин Ремацемид Некоторые другие
2000	Генетическая	Замещение продукта гена Восстановление гена	?

связано с блокадой высвобождения глутамата или блокадой его рецепторов. Действие фенитоина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, фелбамата, ламотриджина и некоторых других препаратов связано с воздействием на натриевые каналы в нейронах, в результате которого эти каналы после их инактивации оказываются закрытыми более длительное время. Эта пролонгация предотвращает излишне быструю генерацию аксоном следующего потенциала действия, что снижает частоту разрядов.

Разработка новых методов лечения эпилепсии в будущем, по-видимому, будет основываться на знании генов, ответственных за развитие эпилепсии, и их продуктов. Замещение соединений, отсутствующих в результате генетической мутации, может создать условия для излечения эпилепсии, а не только для подавления припадков.

При выборе противоэпилептического препарата следует учесть несколько аспектов (табл. 14.4). Во-первых, нужно решить, следует ли вообще назначать противоэпилептические средства. Так, некоторые простые парциальные припадки, проявляющиеся только парестезиями или минимальной двигательной активностью, могут не требовать лечения. Даже абсансы или сложные парциальные припадки могут не требовать терапии, если они не беспокоят больного и не создают угрозу падения или травмы, а у больного нет необходимости водить машину или работать вблизи опасных механизмов. Кроме того, однократный припадок также может не требовать назначения противоэпилептических средств, поскольку у 50% лиц с генерализованным тонико-клоническим припадком неясного происхождения в отсутствие изменений при ЭЭГ, МРТ, лабораторных исследованиях второго припадка не возникает. Если же второй припадок все же возник, то противоэпилептическую терапию следует начать.

Противоэпилептическая терапия не обязательно проводится в течение всей оставшейся жизни. В некоторых случаях препараты можно постепенно отменить. Это особенно часто удается сделать в си-

Таблица 14.4. Основные принципы противоэпилептической терапии

Решить, насколько целесообразно начинать лекарственную терапию
Оценить предполагаемую длительность лечения
По возможности прибегнуть к монотерапии
Назначить наиболее простую схему приема препарата
Подкреплять готовность больного следовать предложенной схеме
Выбрать наиболее эффективное лекарственное средство с учетом типа припадков

туации, когда припадки отсутствуют на протяжении по крайней мере 2—5 лет, у больного нет структурных изменений мозга по данным МРТ, нет идентифицированного наследственного заболевания (например, ювенильной миоклонической эпилепсии, при которой эпилептическая активность стойко сохраняется в течение всей жизни), в анамнезе не отмечалось эпилептического статуса и отсутствует эпилептическая активность на фоновой ЭЭГ. Однако даже в этих условиях есть один шанс из трех, что в течение 1 года после отмены препарата припадки возобновятся. В связи с этим больному следует рекомендовать не водить автомобиль в течение 3 месяцев после отмены противоэпилептического средства. К сожалению, из-за необходимости ограничить вождение многие больные не решаются отменять противоэпилептическую терапию.

Схема приема противоэпилептических средств должна быть как можно более простой, поскольку чем сложнее схема, тем хуже больной ей следует. Так, при приеме препарата один раз в день больные значительно реже нарушают схему лечения, чем при необходимости принимать препарат два, три или четыре раза в день. Наихудшая схема — та, которая предусматривает прием различных препаратов в разное время. Монотерапия, которая оказывается успешной примерно у 80% больных с эпилепсией, проще, чем полифармакотерапия, и позволяет избежать взаимодействия лекарственных средств.

Лечение некоторыми препаратами следует начинать постепенно, чтобы избежать побочных эффектов. Это в первую очередь касается карбамазепина, вальпроевой кислоты, ламотриджина, примидона, топирамата, фелбамата и вигабатрина — терапевтическая доза этих средств подбирается постепенно в течение нескольких недель или месяцев. В то же время лечение фенитоином, фенобарбиталом и габапентином можно начинать с терапевтических доз. Схема лечения должна быть продумана заранее и дана больным и их родственникам в письменном виде. Кроме того, важно поддерживать контакт с больным, особенно в начале лечения, когда наиболее вероятны побочные эффекты.

Смена препарата может представлять сложную проблему. Если дозу нового средства следует увеличивать постепенно, то обычно не рекомендуют отменять первое средство до тех пор, пока не достигнута терапевтическая доза нового препарата. Если не соблюдать эту предосторожность, то у больного могут возникнуть припадки в переходный период. Отрицательной стороной такого подхода является повышение вероятности токсического эффекта из-за наложения действия двух препаратов. Больных следует предупредить о возможности временных побочных эффектов и возникновения припадков на фоне отмены применявшихся ранее препаратов в период смены лечения.

Хотя измерение концентрации препаратов в крови бывает полезно для коррекции лечения, не следует злоупотреблять этой методикой. Если у больного нет припадков и проявлений токсического эффекта препарата, то обычно нет необходимости контролировать его уровень в крови. При назначении двух и более средств измерять уровень препаратов в крови полезно в ситуации, когда необходимо определить, какое из них может вызывать токсический эффект. В таблице 14.5 представлена оптимальная концентрация в крови основных противоэпилептических препаратов.

Выбор противоэпилептического средства

Карбамазепин или фенитоин — препараты выбора при парциальных припадках, в то время как вальпроевая кислота предпочтительнее при первично генерализо-

ванных припадках, но несколько менее эффективна, чем карбамазепин, при парциальных припадках. Из-за того, что эффективность большинства противоэпилептических средств сопоставима, выбор можно проводить исходя из возможных побочных эффектов, удобства применения и стоимости (табл. 14.6). Следует подчеркнуть, что представленные рекомендации отражают мнение автора. Некоторые рекомендации по применению тех или иных препаратов при определенных типах припадков пока не получили официального одобрения FDA. В табл. 14.7 представлены названия и дозы наиболее широко применяемых противоэпилептических препаратов. Стратегия лечения эпилептических припадков в схематической форме представлена на рисунке 14.7

Парциальные припадки. Для лечения парциальных припадков чаще всего применяют карбамазепин и фенитоин. Если одно из этих средств неэффективно, то, как правило,

Таблица 14.5. Терапевтическая концентрация противоэпилептических средств в сыворотке крови

Препарат	Оптимальная концентрация в сыворотке крови (мкг/мл)
Фенитоин	10–20
Карбамазепин	6–12
Фенобарбитал	15–35
Вальпроевая кислота	50–125
Габапентин	2–10*
Ламотриджин	2–10*

*ориентировочная величина

Таблица 14.6. Выбор препаратов с учетом типа припадков

Тип припадков	Монотерапия первого ряда	Монотерапия второго ряда	Дополнительный препарат
Парциальные припадки со вторичной генерализацией или без нее	КБЗ ФНТ ВПК	ФББ ФЛБ	ГПН ЛТД ВПК ТПМ ВГБ
Абсансы	ЭСМ	ВПК ЛТД	БДЗ ТПМ
Первичные генерализованные тонико-клонические припадки	ВПК	ФНТ КБЗ ФББ ЛТД ТПМ	БДЗ
Миоклонические припадки	ВПК БДЗ	ЛТД ТПМ	БДЗ АЦЗ
Атонические припадки	ВПК БДЗ	ФЛБ	ЛТД ТПМ АЦЗ

Примечание: АЦЗ — ацетазоламид (дивакрб, диамокс), БДЗ — бензодиазепины: диазепам (валиум, реланиум), лоразепам (антелепсин, ативан), клоназепам (клонопин), клоразепат (транксен); ВГБ — вигабатрин; ВПК — вальпроевая кислота (депакин, депакот); ГПН — габапентин (нейронтин); КБЗ — карбамазепин (тегретол, финлепсин); ЛТД — ламотриджин (ламиктал); ФББ — фенобарбитал (люминал); ФЛБ — фелбамат (фелбатол); ФНТ — фенитоин (диалантин, дифенин); ТПМ — топирамат (топамакс); ЭСМ — этосуксимид (суксилеп, заронтин).

Таблица 14.7. Основные препараты для лечения эпилепсии и дозы, в которых они выпускаются

Ацетазоламид (диамокс, диакарб)	125, 250, 500 мг
Вальпроевая кислота (депакот)	125, 250, 500 мг
Вигабатрин (сабрил)	500 мг
Габапентин (нейронтин)	100, 300, 400 мг
Диазепам (валлум, реланиум)	2, 5, 10 мг
Карбамазепин (тегретол, финлепсин)	100, 200 мг; 100, 200, 400 мг (с замедленным высвобождением)
Клоназепам (клонопин, антелепсин)	0,5; 1; 2 мг
Клоразепат (траксен)	3,75; 7,5; 15; 11,25; 22,5 мг
Ламотриджин (ламиктал)	25, 50, 100, 150, 200 мг
Лоразепам (ативан, мерлит)	0,5; 1; 2 мг
Мефенитоин (мезантоин)	100 мг
Мефобарбитал (мебарал)	32, 50, 100 мг
Окскарбазепин (трилептал)	150, 300, 600 мг
Примидон (мизолин, тексамидин)	50, 250 мг
Тиагабин (габатрил)	4, 12, 16, 20 мг
Топирамат (топамакс)	25, 100 мг
Фелбамат (фелбатол)	400, 600 мг
Фенацемид (фенурон)	250, 500 мг
Фенитоин (дилантин, дифенин)	30, 50, 100 мг
Фенобарбитал (люминал)	15, 30, 60, 100 мг
Этосуксимид (заронтин, суксилеп)	250 мг
Этотин (пеганон)	250, 500 мг

ще выходили из исследования из-за сонливости (Mattson et al., 1985). Тем не менее в целом карбамазепин обеспечивал наилучший контроль над припадками. Этот результат был в последующем подтвержден и в другом исследовании.

Вторично генерализованные припадки. При вторично генерализованных припадках применяют те же средства, что и при парциальных припадках.

Абсансы. Препаратом выбора при абсансах (*petit mal*) является этосуксимид. При сочетании абсансов с тонико-клоническими припадками и при неэффективности этосуксимида применяют вальпроевую кислоту. Однако из-за возможной гепатотоксичности и относительно высокой стоимости вальпроевая кислота не является препаратом выбора при простых абсансах. Ни фенитоин, ни карбамазепин не эффективны при абсансах. Более того, при этом типе припадков данные препараты могут вызывать ухудшение. При абсансах эффективен и ламотриджин, но в США это показание официально не зарегистрировано. Хотя бензодиазепины полезны в лечении генерализованных припадков, из-за седативного эффекта и возможного снижения эффективности в связи с развитием толерантности их применение ограничено.

Первичные генерализованные тонико-клонические припадки. Вальпроевая кислота — препарат выбора при первично генерализованных тонико-клонических припадках, особенно при наличии миоклонического компонента. Фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, ламотриджин и топирамат также могут быть эффективными при этом типе припадков.

в качестве монотерапии следует попробовать другое средство. Оставаясь в рамках монотерапии, иногда в качестве третьего препарата назначают вальпроевую кислоту. Но чаще, если ни карбамазепин, ни фенитоин не оказали необходимого действия, применяют комбинацию одного из этих препаратов с вальпроевой кислотой, габапентином, ламотриджином, вигабатрином или топираматом. Хотя фенобарбитал и примидон используются как вспомогательные средства или как препараты второго ряда для монотерапии, при их применении может возникать существенный седативный эффект. В качестве монотерапии может быть эффективным и фелбамат, но он может вызвать апластическую анемию и повреждение печени.

Сравнение действия фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала и примидона в крупном клиническом исследовании показало, что эффективность всех четырех средств примерно одинакова, хотя пациенты, принимавшие примидон, ча-

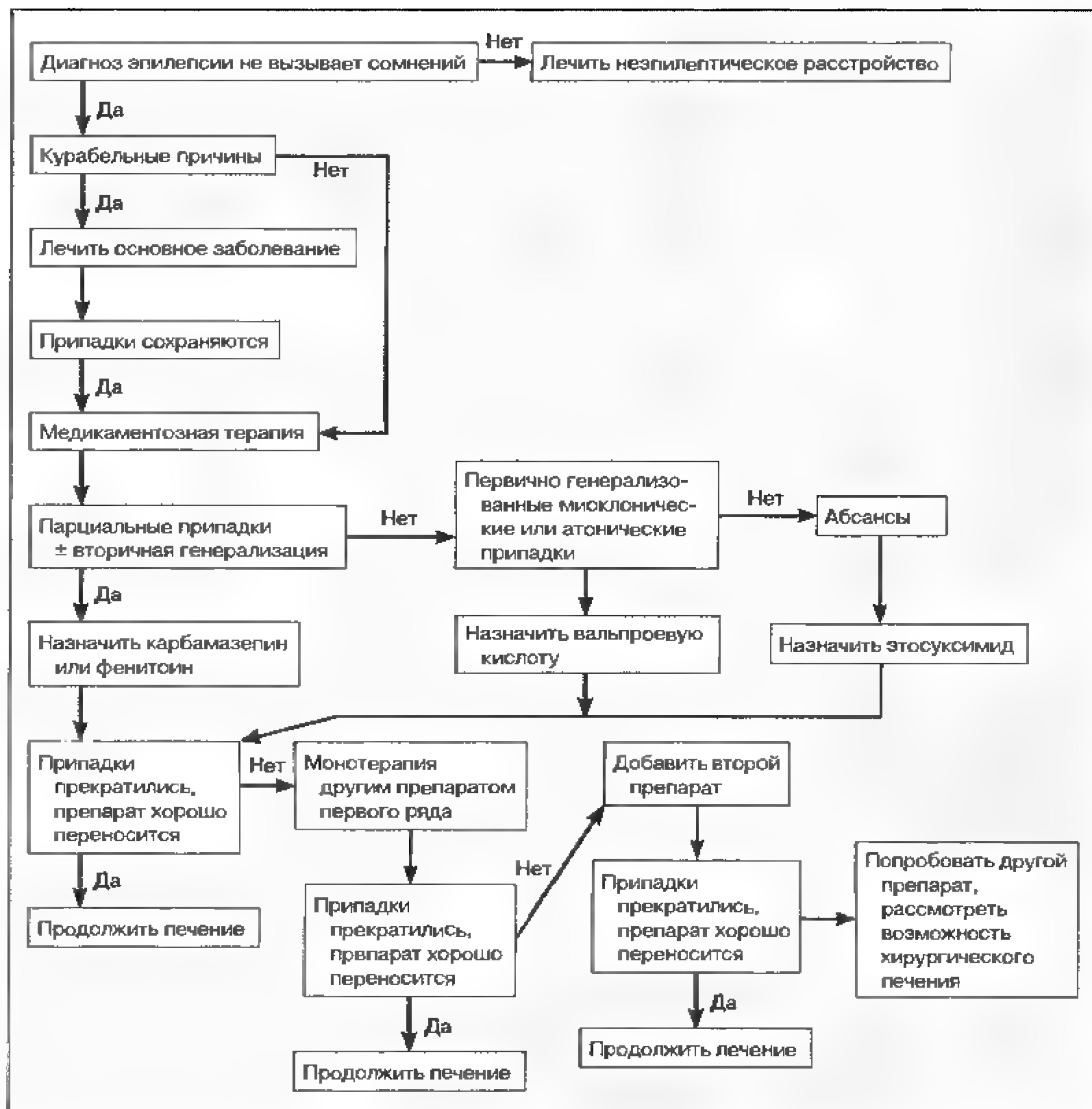


Рис. 14.7. Алгоритм лечения эпилепсии

Миоклонические припадки. Хотя миоклонические припадки лучше реагируют на вальпроевую кислоту, другие препараты, в том числе бензодиазепины, ламотриджин и топирамат, также могут быть эффективными при этом типе припадков.

Атонические припадки. Атонические припадки зачастую трудно поддаются лечению. При этом типе припадков могут быть эффективными вальпроевая кислота и бензодиазепины, например, клоназепам. Терапевтическое действие в этом случае могут оказать и некоторые препараты нового поколения, в частности ламотриджин, вигабатрин и топирамат. Хотя при атонических припадках отмечен положительный эффект фелбамата, его применение ограничено возможным токсическим действием.

Противоэпилептические средства

Фенитоин (рис. 14.8). Был введен в клиническую практику в 1938 году как первое неседативное противоэпилептическое средство. Его противосудорожный эффект был подтвержден на экспериментальных животных с помощью модели максимального электрошока. Фенитоин в настоящее время остается наиболее широко применяемым в США препаратом для лечения парциальных и вторично генерализованных припадков.

Фенитоин имеет несколько точек приложения в ЦНС. Итоговый эффект заключается в ограничении распространения эпилептической активности от места ее первичной генерации в коре больших полушарий и снижении максимальной эпилептической активности. Способность фенитоина блокировать у экспериментальных животных припадки при максимальном электрошоке позволяет предсказать его эффективность при парциальных и вторично генерализованных припадках. В то же время фенитоин не способен блокировать припадки, вызванные пентилентетразолом, что коррелирует с его неэффективностью при абсансах.

Фенитоин блокирует развитие посттетанической потенциации — повышение активности нейрональных систем после высокочастотной стимуляции. Посттетаническая потенциация имеет отношение к процессам пластичности нейронов, которые являются важной особенностью этих клеток; но одновременно она может участвовать в усилении и распространении эпилептических разрядов. Полагают, что фенитоин блокирует посттетаническую потенциацию, препятствуя вхождению ионов кальция в нейрон или повышая рефрактерный период натриевых каналов нейронов. Последний эффект, по-видимому, является ключевым в действии фенитоина, поскольку показано, что он ослабляет длительные высокочастотные разряды в нескольких нейрональных системах (MacDonald, McLean, 1982).

Хотя фенитоин не влияет на амплитуду или конфигурацию отдельных потенциалов действия, он уменьшает скорость, с которой нейроны генерируют потенциалы действия в ответ на короткие периоды деполяризующей стимуляции. Этот эффект связан с блокадой натриевых каналов в нейронах, возникает только в деполяризованных клетках и блокируется гиперполяризацией. Таким образом, механизм действия фенитоина, вероятно, заключается в стабилизации инактивного состояния натриевых каналов нейронов. Данный эффект зависит от активности клетки и не наблюдается в нейронах, которые не относятся к категории быстроразряжающихся.

Фенитоин также подавляет синаптическую передачу, тормозя высвобождение некоторых нейромедиаторов, вероятно, за счет блокады кальциевых каналов L-типа в пресинаптических нервных окончаниях. В терапевтических концентрациях фенитоин оказывает также влияние и на кальциевые регулирующие системы в клетках мозга, использующие кальмодулин.

Фенитоин остается популярным средством для лечения парциальных и вторично генерализованных припадков, несмотря на то, что вызывает целый ряд побочных эффектов, которые можно разделить на дозозависимые, идиосинкразические и хронические.

Дозозависимые токсические эффекты связаны, главным образом, с влиянием фенитоина на ЦНС и, вероятно, объясняются его способностью блокировать быстроразряжающиеся

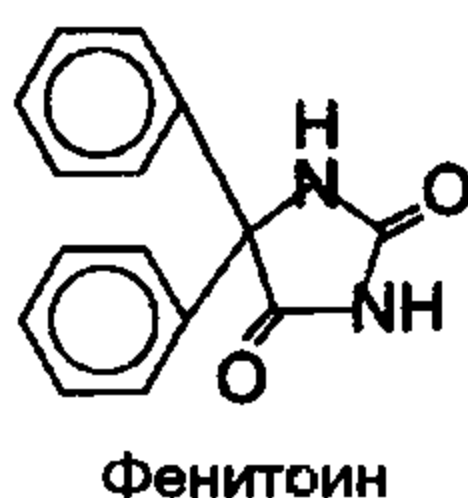


Рис. 14.8. Структурная формула фенитоина

нейроны. Многие клетки в мозге в норме разряжаются быстрыми вспышками импульсов и, следовательно, чувствительны к действию фенитоина при его терапевтической концентрации в крови. Так, вестибулярные ядра, реагирующие на быстрые изменения равновесия и позы, представляют собой пример подобной системы. Действием фенитоина на эти клетки можно объяснить развитие атаксии. Поскольку глазодвигательные центры в мосте также состоят из быстроразряжающихся нейронов, поддерживающих эксцентричное направление

взора против сопротивления эластичных сил глазниц, ослабление быстрых разрядов в этой системе приводит к появлению нистагма. Сонливость, спутанность сознания и головокружение — другие дозозависимые побочные эффекты фенитоина. Эти побочные эффекты могут наблюдаться при терапевтической концентрации препарата в крови (10–20 мкг/мл) и даже при более низкой концентрации (у больных, гиперчувствительных к этим побочным эффектам или одновременно принимающих несколько препаратов). Атаксия, дизартрия, сонливость, спутанность сознания и нистагм чаще возникают, если концентрация препарата в крови увеличивается до 20–40 мкг/мл. Очень высокие концентрации в крови (обычно выше 40 мкг/мл) вызывают тяжелую энцефалопатию с развитием офтальмоплегии, иногда — коматозного сознания.

Экстрапирамидные осложнения при применении фенитоина возникают не часто, хотя иногда бывают весьма тяжелыми. Они могут принимать форму дистонии, хореоатетоза, тремора или астериксиса. Подобные эффекты могут быть как идиосинкразическими, так и дозозависимыми, поскольку уменьшение дозы иногда приводит к регрессу гиперкинеза.

Влияние фенитоина на когнитивные функции привлекает особое внимание. Хотя общепризнано, что он меньше влияет на когнитивные функции, чем барбитураты, нет единого мнения о том, нарушает ли он когнитивные функции в большей степени, чем карбамазепин. Хотя первоначальные данные свидетельствовали в пользу карбамазепина, последующий анализ показал, что при сопоставимой концентрации в крови оба препарата примерно в одинаковой степени влияют на когнитивную деятельность (Dodrill, Troupin, 1991).

Поскольку фенитоин влияет на атриовентрикулярную проводимость и желудочковый автоматизм, при быстром парентеральном введении возможно нарушение сердечного ритма и развитие артериальной гипотензии, хотя некоторые из этих эффектов, несомненно, связаны с действием пропиленгликоля, который служит растворителем. Хотя дозозависимое действие на желудочно-кишечный тракт встречается редко, у некоторых больных на фоне приема препарата отмечаются тошнота, рвота, дискомфорт в эпигастрии, снижение или увеличение массы тела.

Наиболее заметная идиосинкразическая реакция при приеме фенитоина — аллергия, которая обычно проявляется кожными высыпаниями, напоминающими коревую сыпь. Более серьезные кожные осложнения при приеме препарата — экфолиативный дерматит, синдром Стивенса—Джонсона и токсический эпидермальный некролиз — встречаются с частотой 1 на 10–50 тыс. Лихорадка, артралгии, лимфаденопатия и гриппоподобный синдром могут возникать отдельно или в сочетании с кожными высыпаниями. Лимфаденопатия может быть столь тяжелой, что вызывать подозрения о наличии лимфомы.

Фенитоин метаболизируется в печени, и гепатотоксичность может проявляться как при остром, так и при длительном введении. Небольшое увеличение уровня *аспартатаминотрансферазы* (АСТ) и *аланинаминотрансферазы* (АЛТ) наблюдается примерно у 10% больных. Хотя признаки холестаза с легким увеличением уровня щелочной фосфатазы наблюдается часто, увеличение уровня билирубина в сыворотке происходит относительно редко. Индукция фермента *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), относящегося к системе цитохром Р450, может наблюдаться при подостром или хроническом введении фенитоина, однако не служит признаком повреждения печени. Решение о прекращении лечения фенитоином может быть принято на основе клинической картины и данных исследования уровня печеночных ферментов в динамике, а не на основе однократного исследования активности одного из ферментов.

Побочные гематологические реакции при приеме фенитоина наблюдаются относительно редко, но могут быть достаточно серьезными и даже летальными. К числу этих осложнений относятся лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, диссеминированное внутрисосудистое свертывание и изолированная аплазия красного ростка крови. При длительном приеме фенитоина иногда возникают макроцитоз и мегалобластическая анемия, которые регрессируют при приеме фолиевой кислоты. Фенитоин может также вызывать иммунологические изменения, характерные для волчаночного синдрома с повышением уровня антинуклеарных антител,

а также интерстициальный нефрит, узелковый полиартериит и другие проявления иммунной дисфункции. Изредка фенитоин снижает уровень иммуноглобулинов в сыворотке.

Возможность хронического токсического эффекта ограничивает применение фенитоина, при этом наибольшее беспокойство доставляет косметический дефект. Фенитоин вызывает пролиферацию подкожных тканей, которая приводит к утолщению кожи на переносице, огрублению черт лица, гиперплазии десен (коррекция которой иногда требует оперативного ортодонтического вмешательства), росту волос на лице и туловище. Гиперплазия десен возникает у 25–50% больных, особенно при плохой гигиене полости рта, хотя косметический дефект более заметен у женщин и детей. Проллиферация соединительной ткани изредка вызывает контрактуру Дюпюитрена, болезнь Пейрони и легочный фиброз.

Фенитоин может вызывать также полиневропатию, обычно проявляющуюся выпадением ахилловых рефлексов и легким замедлением проведения возбуждения по периферическим нервным волокнам. Клинически значимая невропатия с развитием слабости и нарушений чувствительности при приеме фенитоина возникает редко.

При длительном назначении фенитоина возможно развитие рахитоподобного состояния, связанного с нарушением превращения предшественников витамина D в метаболически активную форму. Хотя почти у половины больных, принимающих фенитоин в течение нескольких лет, развиваются существенные изменения плотности костей и уровня в сыворотке 25-гидроксиколекальциферола, переломы костей или остеомаляции наблюдаются крайне редко. Тем не менее, некоторые врачи рекомендуют одновременно с фенитоином принимать витамин D.

При длительном приеме фенитоина часто страдает и функция эндокринной системы, поскольку препарат интенсивно связывается с белками сыворотки, повышая клиренс гормонов щитовидной железы. Хотя у большинства больных отмечаются эутиреоз и нормальный уровень в крови тиреотропного гормона, у некоторых развивается гипотиреоз. Фенитоин может также нарушать секрецию инсулина у больных, предрасположенных к развитию сахарного диабета, и в крайних случаях может провоцировать развитие гипергликемии. Фенитоин способен также повышать концентрацию в крови АКТГ и кортизола, снижать высвобождение антидиуретического гормона, повышать секрецию лютеинизирующего гормона и усиливать метаболизм тестостерона и эстрадиола. Эти эффекты, также как и действие на эпилептиформные разряды, могут оказывать влияние на физиологические процессы, лежащие в основе сексуальной активности.

При длительном лечении фенитоином часто развивается атрофия мозжечка с уменьшением численности клеток Пуркинье. Широко обсуждается вопрос, вызвана ли эта атрофия припадками или самим лекарственным средством. По-видимому, свой вклад вносят оба фактора, поскольку показано, что при длительном введении препарат вызывает атрофию мозжечка у здоровых собак. Клиническая значимость этого феномена остается неясной.

Гидантоиновый синдром плода имеет полиморфные проявления: заячья губа, волчья пасть, гипертелоризм, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, аномалии развития скелета и ЦНС, гипоспадия, мальформации кишечника, отставание в развитии, гипоплазия пальцев и кожного рисунка на них, умственное недоразвитие. Этот синдром правильнее называть антиконвульсантным синдромом плода, поскольку многие страдающие им новорожденные внутриутробно испытывали действие целого ряда противоэпилептических препаратов.

Фенитоин выпускается в виде свободной кислоты или натриевой соли. Наиболее часто используемая форма — дилантин — выпускается в форме капсул, содержащих 30 и 100 мг фенитоина натрия. Последняя доза эквивалентна 92 мг свободной кислоты. Другие формы фенитоина натрия, в том числе таблетки, содержащие 50 мг препарата (дилантин Infatab), и генерические формы препарата имеют более короткий период полуэлиминации, чем обычный дилантин. Фенитоин выпускается и в форме

суспензии для приема внутрь, поскольку хорошо всасывается при этом пути введения (период полуэлиминации в этом случае составляет примерно 22 ч). Более 95% всосавшегося фенитоина метаболизируется в печени, в основном с помощью глюкуронизации. Метаболизм фенитоина обеспечивает, главным образом, изофермент CYP2C семейства ферментов P450.

Терапевтическая концентрация фенитоина в крови обычно составляет 10–20 мкг/мл. Важной особенностью метаболизма фенитоина является нелинейная кинетика: при увеличении дозы препарата, принимаемой внутрь, линейное увеличение сывороточной концентрации препарата происходит в относительно узком диапазоне, после чего даже незначительное увеличение дозы приводит к резкому повышению его уровня в крови. Этот феномен связан с тем, что печень перестает метаболизировать фенитоин со скоростью, пропорциональной его концентрации в сыворотке (кинетика первого порядка), и начинает метаболизировать его с постоянной скоростью (кинетика нулевого порядка). Как только уровень препарата в крови достигает нижней границы терапевтического диапазона, дальнейшее повышение дозы следует производить 1 раз в неделю не более чем на 30 мг — с тем, чтобы избежать серьезных проявлений интоксикации.

Фенитоин интенсивно связывается с сывороточными белками, особенно с альбумином, при этом свободным остается примерно 10% от общего количества препарата. Поскольку только несвязанный фенитоин проникает через гематоэнцефалический барьер, изменения в связывании с сывороточными белками могут повлиять на эффект препарата. Это приобретает особую значимость в определенных ситуациях, например, при гипопроотеинемии вследствие недостаточного питания или хронических заболеваний, а также при изменениях уровня сывороточных белков во время беременности. Хотя при беременности общая сывороточная концентрация фенитоина снижается, уровень свободного фенитоина может оставаться прежним.

Фенитоин обнаруживается практически во всех жидкостях организма, в том числе цереброспинальной жидкости, слюне (которая может служить источником для измерения концентрации свободного фенитоина), грудном молоке, желчи. Благодаря высокой растворимости в липидах фенитоин концентрируется в головном мозге, причем его концентрация в мозге может составлять 100–300% от общей концентрации в сыворотке.

Фенитоин взаимодействует с целым рядом других препаратов. Так, он может влиять на всасывание, связывание с сывороточными белками, метаболизм, фармакодинамику других препаратов или испытывать соответствующее влияние других препаратов (табл. 14.8).

Взаимодействие между противоэпилептическими препаратами имеет сложный и переменный характер. Например, фенобарбитал индуцирует печеночные ферменты, которые метаболизируют фенитоин, но одновременно вытесняют фенитоин из связи с сывороточными белками и конкурирует с ним за метаболизирующие ферменты. Следовательно, при одновременном приеме фенобарбитала концентрация фенитоина может как повышаться, так и снижаться. Взаимодействие между фенитоином и карбамазепином или вальпроевой кислотой также переменное, но в большинстве случаев фенитоин усиливает метаболизм других средств, что требует увеличения их дозы. Напротив, карбамазепин тормозит метаболизм фенитоина, повышая его концентрацию в сыворотке. Взаимодействие между фенитоином и примидоном имеет еще

Таблица 14.8. Взаимодействие фенитоина с другими препаратами

*Препараты, способные увеличивать
сывороточную концентрацию фенитоина*

Алкоголь (при разовом употреблении)
Амиодарон
Антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов
Бензодиазепины
Галоган
Дисульфирам
Изониазид
Кумадин
Метилфенидат
Миконазол
Пропоксифен
Салицилаты
Сукцинимиды
Сульфаниламиды
Толбугамид
Тразодон
Фенилбутазон
Фенотиазины
Хлорамфеникол
Эстрогены

*Препараты, способные уменьшать сывороточную
концентрацию фенитоина*

Алкоголь (при хроническом употреблении)
Антациды
Карбамазепин
Резерпин
Сукральфат

*Препараты, эффективность которых может
снижаться фенитоином*

Витамин D
Дигоксин
Кортикостероиды
Кумадин
Оральные контрацептивы
Рифамицин
Теофиллин
Тетрациклины
Фуросемид
Хинидин
Эстрогены

более сложный характер. Фенитоин снижает концентрацию самого примидона в сыворотке, но повышает концентрацию в крови его метаболита — фенобарбитала. В то время как фелбамат и топирамат повышают уровень фенитоина в сыворотке, вигабатрин снижет его концентрацию в крови. Эти изменения обычно происходят в пределах 10–30%.

Фенитоин показан при парциальных и вторично генерализованных припадках, в том числе и при эпилептическом статусе. В этот перечень включаются фокальные моторные, фокальные сенсорные, сложные парциальные и вторично генерализованные тонико-клонические припадки. Фенитоин бывает полезен и в лечении первичных генерализованных тонико-клонических припадков, но при абсансах, миоклонических и атонических припадках он обычно малоэффективен.

При эпилептическом статусе фенитоин можно вводить внутривенно в нагрузочной дозе 18–20 мг/кг. Однако в этой ситуации предпочтительнее вводить фосфенитоин (см. следующий раздел), также в нагрузочной дозе — 18–20 мг/кг. В других ситуациях, когда терапевтической концентрации в крови нужно достигнуть в течение суток, препарат назначают внутрь в нагрузочной дозе 400 мг 3 раза в день. Риск побочного эффекта со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно высокий у больных, ранее не принимавших фенитоин, обычно ограничивает назначаемую внутрь разовую дозу величиной 500 мг. В менее экстренных случаях лечение фенитоином начинают с дозы 300 мг/сут (или 3–5 мг/кг). Поскольку период полужизни препарата составляет 22 ч, эта доза обеспечивает достижение равновесного

состояния в течение 5–7 дней. Хотя капсулы дилантина можно принимать один раз в день, другие формы фенитоина могут требовать двукратного приема, что зависит от различий в биодоступности. Дозу фенитоина можно повышать на 100 мг в неделю до достижения терапевтического эффекта или токсического действия или достижения рекомендуемого терапевтического диапазона 10–20 мкг/мл. После достижения тера-

певтического диапазона дальнейшее повышение дозы одномоментно проводится не более чем на 30 мг, чтобы избежать попадания в нелинейную часть метаболической кривой и связанного с этим риска внезапного возникновения токсического эффекта. Капсулы, содержащие 50 мг вещества, при однократном приеме обычно не обеспечивают поддержание терапевтической концентрации препарата в течение всего дня. Суспензия фенитоина для приема внутрь содержит 125 мг активного вещества в 5-миллиметровой мерной ложке и 0,6% алкоголя. Выпускается также суспензия, содержащая в 5 мл 30 мг препарата. Так как у детей метаболизм происходит быстрее, чем у взрослых, в этом возрасте целесообразно принимать препарат два раза в день.

При внутривенном введении фенитоин нельзя смешивать с глюкозой, снижающей его растворимость. Скорость введения не должна превышать 50 мг в минуту. Во время и после введения следует контролировать артериальное давление и состояние проводимости сердца, чтобы своевременно отреагировать на нарушение проводимости сердца или падение артериального давления. Ежедневный прием фенитоина возможен на протяжении десятилетий. При длительном приеме он остается эффективным и хорошо переносимым препаратом. Некоторые больные принимают фенитоин более 50 лет. Хотя в целом эффективность препарата сохраняется, у отдельных лиц наблюдается тахифилаксия. Отмена препарата проводится постепенно в течение 1–3 месяцев, если побочные эффекты не требуют более быстрого прекращения приема препарата.

Лечение фенитоином рекомендуют начинать с дозы 3–7 мг/кг в день, чаще всего 5 мг/кг/сут (у среднего взрослого — 300 мг/сут). Эту дозу обычно назначают в 1–2 приема. Для лечения могут быть использованы капсулы длительного действия, содержащие 100 мг и 30 мг активного вещества, или суспензия, содержащая в 5 мл 125 мг или 30 мг активного вещества. При приеме генериков или форм с коротким действием суточную дозу следует назначать в 2–3 приема. Фенитоин для парентерального введения выпускается в виде раствора, содержащего 50 мг/мл фенитоина натрия в ампулах или флаконах объемом 2 мл. Фенитоин натрия для парентерального введения нельзя вводить внутримышечно из-за раздражающего действия на ткани.

Фосфенитоин. Фосфенитоин — фосфатный эфир фенитоина, который лучше растворяется в воде, чем исходное соединение. Фосфенитоин расщепляется фосфатазами в легких и кровеносных сосудах с образованием фенитоина, при этом период полураспада составляет 10 мин. Поскольку фосфенитоин лучше растворим в водных растворах, чем фенитоин, он, в отличие от фенитоина, не требует присутствия пропиленгликоля и этаноламина для стабилизации раствора. Предполагают, что некоторые из побочных эффектов внутривенно вводимого фенитоина связаны именно с этими растворителями.

Фосфенитоин в меньшей степени вызывает боль и раздражение в месте инъекции, чем внутривенный фенитоин. Кроме того, фосфенитоин, по-видимому, в меньшей степени, чем фенитоин, вызывает артериальную гипотензию, нарушение сердечного ритма и некроз тканей при попадании мимо сосуда. Эти преимущества доказаны клиническими испытаниями и клиническим опытом.

Хотя молекула фосфенитоина на 50% тяжелее молекулы фенитоина, считается, что дозы фенитоина и фосфенитоина эквивалентны. Следовательно, введение 1000 мг

фосфенитоина обеспечивает такую же концентрацию фенитоина в сыворотке, что и введение 1000 мг фенитоина. Фосфенитоин можно безопасно вводить со скоростью 150 мг в минуту, то есть в три раза быстрее, чем фенитоин. Благодаря этому введение становится более быстрым и обеспечиваются более благоприятные характеристики связывания с белками, в результате чего уровень в крови свободного фенитоина при введении фосфенитоина повышается столь же быстро, как и при введении самого фенитоина. Кроме того, фосфенитоин можно вводить и внутримышечно.

Побочные эффекты фосфенитоина в основном те же, что и у фенитоина, но, по-видимому, выражены в меньшей степени. Исключение составляет зуд в лице, туловище или гениталиях, связанный с быстрым введением фосфенитоина, который, вероятно, объясняется образованием в процессе метаболизма муравьиной кислоты. Другие важные проблемы, связанные с применением фосфенитоина, заключаются в более высокой стоимости препарата (по сравнению с фенитоином) и его ограниченной доступностью. Кроме того, существует риск ошибки: фенитоин можно перепутать с фосфенитоином, что может привести к чрезмерно быстрому и потенциально опасному внутривенному введению фенитоина.

Другие гидантоины. Гидантоины характеризуются наличием фенольного кольца, связанного с пятичленным кольцом, состоящего из чередующихся кето- и нитрогрупп в четырех углах. Замена боковых цепей, присоединенных к образующему пятый угол атому азота (находящемуся между двумя кетогруппами), оказывает значительный эффект на фармакологическую активность соединения. Помимо фенитоина, три других гидантоина применяются в качестве противоэпилептических средств. Первый из них — 5-этил-5-фенилгидантоин — появился до фенитоина. Его противосудорожное и седативное действия использовались при лечении экстрапирамидных расстройств. Однако высокая частота лекарственной аллергии ограничила его применение.

Этотонин применяется с 1956 года. Его, как правило, используют в тех ситуациях, когда фенитоин оказался эффективным, но из-за токсического действия его дальнейший прием стал невозможным. Этотонин почти никогда не вызывает косметических дефектов и в меньшей степени вызывает атаксию, чем фенитоин. К недостаткам этогоина следует отнести короткий период полуэлиминации, что требует приема препарата 3–4 раза в день, и, по-видимому, более низкая эффективность, чем у фенитоина. Этотонин выпускается в таблетках по 250 и 500 мг. По механизму действия он, вероятно, аналогичен фенитоину. Лечение начинают с дозы 250 мг 4 раза в день (1 г/сут) либо ежедневно меняя 100 мг фенитоина на 250–500 мг этогоина. Дозу этогоина можно повышать на 250–500 мг 1 раз в неделю до наступления эффекта или появления непереносимых побочных явлений. Общая доза может достигнуть 2–3 г/сут. Терапевтическая концентрация в сыворотке обычно составляет 15–45 мкг/мл. Этотонин вызывает те же побочные эффекты, что и фенитоин, но их вероятность ниже. Единственный относительно уникальный побочный эффект этогоина заключается в искажении зрительного восприятия, выражающимся в повышенной яркости воспринимаемого света. Гиперплазия десен и косметические изменения, вызываемые фенитоином, при замене фенитоина на этотонин могут регрессировать.

Другой клинически важный гидантоин — мефенитоин, 3-метил-5-этил-5-фенилгидантоин. Терапевтическое действие оказывает активный метаболит мефенитоина — 5-фенилгидантоин, образующийся из мефенитоина путем деметилирования. По свойствам мефенитоин аналогичен гидантоинам и барбитуратам и активен как на модели максимального электрошока, так и на модели пентилентетразоловых припадков у экспериментальных животных. Введенный в 1945 году, он применяется для лечения парциальных и вторично генерализованных припадков. Мефенитоин выпускается в таблетках по 100 мг. Суточная доза колеблется от 200 до 800 мг. Поскольку активный метаболит мефенитоина имеет период полуэлиминации примерно 3–6 дней, его назначают 1 раз в день. Хотя эффективность мефенитоина при парциальных

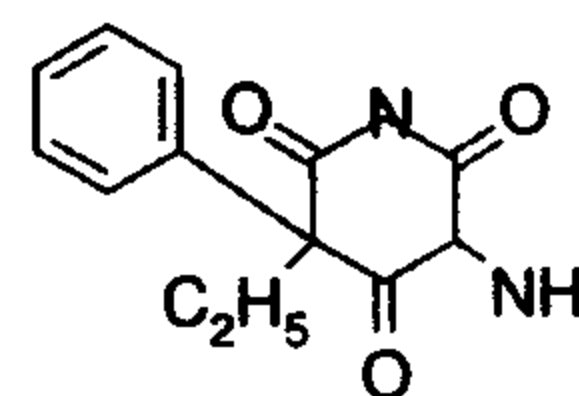
и вторично генерализованных припадках не вызывает сомнения, он не относится к препаратам выбора из-за токсичности. По сравнению с фенитоином, мефенитоин чаще вызывает сыпь, лимфаденопатию, лихорадку, серьезные и даже летальные гематологические осложнения.

Барбитураты. Введенный в клиническую практику в 1912 году, фенобарбитал (рис. 14.9) на протяжении нескольких десятилетий оставался наиболее широко применяемым противоэпилептическим средством. В настоящее время он по-прежнему является препаратом выбора при некоторых типах припадков в странах, где стоимость и простота применения противоэпилептических средств являются основными приоритетами. В США применение фенобарбитала снизилось из-за выраженного седативного эффекта и отрицательного влияния на когнитивные функции. Химически фенобарбитал представляет собой 5-этил-5-фенилбарбитуровую кислоту. Из-за различий в физико-химических свойствах действие разных барбитуратов весьма различается. Барбитураты с длительным действием (такие как фенобарбитал) являются противоэпилептическими средствами, в то время как барбитураты короткого действия (такие как тиопентал и метогекситал) относительно неэффективны при эпилептических припадках и даже способны усилить эпилептиформную активность. Фенобарбитал и примидон — два барбитурата, наиболее широко применяемые при лечении эпилепсии.

Фенобарбитал активен на целом ряде экспериментальных моделей эпилепсии, в том числе на модели максимального электрошока и пентилентетразоловых припадков. Хотя изучение на экспериментальных моделях показывает, что у фенобарбитала более широкий спектр действия, чем у фенитоина и карбамазепина, в клинике фенобарбитал наиболее полезен при тех же типах припадков, что и указанные препараты, а именно при парциальных и вторично генерализованных припадках.

Фенобарбитал усиливает опосредованные ГАМК_A-рецепторами тормозные постсинаптические потенциалы, увеличивая продолжительность открытия рецепторных хлорных каналов в ответ на действие ГАМК. Помимо усиления тормозных постсинаптических потенциалов, фенобарбитал ослабляет возбуждающую реакцию на глутамат в культуре нейронов, блокирует быстрые разряды нейронов (вероятно, действуя на их натриевые каналы), блокирует в определенных ситуациях вход ионов кальция в нейроны.

Фенобарбитал хорошо всасывается после приема внутрь или внутримышечного введения. Терапевтический уровень фенобарбитала в крови колеблется от 5 до 40 мкг/мл, но чаще всего лежит в диапазоне от 10 до 30 мкг/мл. Примерно 45% фенобарбитала в крови связано с сывороточными белками, но только свободная фракция (55%) способна проникать в головной мозг. Фенобарбитал метаболизируется печеночной цитохром-Р450-ферментной системой. Хотя фенобарбитал индуцирует микросомальные ферменты печени, это не приводит к существенной аутоиндукции. Значительная доля (25%) неизмененного фенобарбитала элимируется почками, оставшаяся часть метаболизируется в печени, преимущественно превращаясь в р-гидрокси-фенобарбитал. Элиминация фенобарбитала и его метаболитов носит линейный характер, при этом период полуэлиминации препарата колеблется от 72 до 120 ч. У новорожденных период полуэлиминации может достигать 150 ч, постепенно укорачиваясь в течение первых лет жизни. Благодаря длительному периоду полуэлиминации фенобарбитал может назначаться один раз в день, и ничем иным, кроме силы привычки, не обусловлены рекомендации принимать его три раза в день. Если лечение начинают не с нагрузочной



Фенобарбитал

Рисунок 14.9. Структурная формула фенобарбитала

дозы, то достижение равновесной концентрации препарата в сыворотке требует нескольких недель приема.

Добавление вальпроевой кислоты быстро увеличивает уровень фенobarбитала в крови на 20–50%, в то время как одновременный прием фенитоина оказывает на концентрацию фенobarбитала в крови переменный эффект. Карбамазепин, топирамат и бензодиазпины обычно не влияют на уровень фенobarбитала в крови. Поскольку фенobarбитал индуцирует печеночные микросомальные ферменты, метаболическая трансформация других противоэпилептических средств при добавлении фенobarбитала ускоряется. Хотя фенobarбитал усиливает метаболизм фенитоина, сывороточный уровень гидантоина может не изменяться, так как оба препарата конкурируют за одни и те же метаболические пути. Фенobarбитал может вызывать небольшое снижение концентрации карбамазепина в крови, переменные изменения уровня 10,11-карбамазепин-эпоксидного метаболита и в минимальной степени снижает концентрацию в крови вальпроевой кислоты. Ряд препаратов может влиять на уровень фенobarбитала в крови, в том числе пропексифен и фенотиазины, которые увеличивают концентрацию барбитурата в крови. Напротив, фенobarбитал может снижать концентрацию в крови теофиллина, тетрациклинов, кумадина, фенотиазинов, витамина D. Подобно фенитоину и карбамазепину, фенobarбитал может снижать уровень эндогенных эстрогенов — это приводит к тому, что низкодозовые оральные контрацептивы могут потерять эффективность. В комбинации с другими седативными и снотворными средствами, в том числе алкоголем и бензодиазепинами, фенobarбитал способен вызывать угрожающее жизни угнетение дыхания.

Фенobarбитал используется для острого и хронического лечения парциальных и вторично генерализованных припадков. Хотя он также бывает полезен при первично генерализованных тонико-клонических припадках, атонических припадках, абсансах и миоклонических припадках, в этих случаях его эффективность более переменна. Для создания терапевтической концентрации препарата в крови суточная доза фенobarбитала у взрослых должна составлять 1–1,5 мг/кг, у детей — 1,5–3,0 мг/кг. При эпилептическом статусе фенobarбитал может вводиться внутривенно в нагрузочной дозе 18–20 мг/кг со скоростью, не превышающей 100 мг/мин. Если нагрузочная доза не применяется, то равновесная концентрация препарата в крови достигается через много недель.

Фенobarбитал по эффективности не уступает фенитоину и карбамазепину в контроле парциальных припадков (Mattson et al., 1995) и может служить препаратом выбора в случае эпилептических припадков у новорожденных, а также при фебрильных припадках у детей. Однако в последнем случае фенobarбитал нередко приводит к развитию гиперактивности и трудностям в обучении.

Один из основных дозозависимых побочных эффектов фенobarбитала — сонливость. Седативный эффект наиболее выражен в первые 1–2 месяца лечения. Больные, принимающие фенobarбитал годами, часто не замечают седативного эффекта и утомляемости до тех пор, пока препарат постепенно не отменяют. Другие побочные эффекты, вызванные действием препарата на ЦНС, — атаксия, дизартрия, головокружение, нистагм, когнитивные нарушения — встречаются относительно часто, особенно на фоне высокой концентрации препарата в крови.

У детей и пожилых, принимающих фенobarбитал, иногда возникает парадоксальная гиперактивность, а не седативный эффект. У всех больных при приеме фенobarбитала могут возникать некоторые проявления депрессии, что повышает риск суицидальных действий.

Идиосинкразические побочные эффекты, связанные с приемом фенobarбитала, включают гиперчувствительность, сыпь и не часто встречающиеся гематологические

и печеночные осложнения. У мужчин, принимающих фенobarбитал, могут нарушаться сексуальные функции, а у женщин — снижаться половое влечение. Некроз печени, холестаза и желудочно-кишечные расстройства наблюдаются редко.

Индукцированное фенobarбиталом усиление активности микросомальных ферментов печени может влиять на метаболизм витамина D, что приводит к остеомалации, а также вызывать дефицит фолиевой кислоты и мегалобластическую анемию. Более того, длительный прием фенobarбитала может индуцировать пролиферацию соединительной ткани, хотя косметический дефект обычно не бывает столь заметным, как при приеме фенитоина. Пролиферация соединительной ткани, вызванная приемом фенobarбитала, может привести к развитию контрактуры Дюпюитрена в кисти, болезни Пейрони, синдрому «замороженного» плеча, диффузным болям в суставах при наличии или отсутствии ладонного фиброматоза (синдром Леддерхоуза).

Фенobarбитал оказывает неблагоприятное влияние на когнитивные функции, причем этот эффект может сохраняться даже после отмены препарата. Farwell (1990) обнаружил, что у детей, принимающих фенobarбитал, коэффициент интеллекта (IQ) на 8,4 пункта ниже, чем в контрольной группе, а через 6 месяцев после отмены препарата он на 5,2 пункта ниже, чем в контроле.

Хотя фенobarбитал рекомендован Американским колледжем акушерства и гинекологии для лечения эпилепсии во время беременности, слишком мало убедительных доказательств, что в этой ситуации он безопаснее, чем большинство других противосудорожных средств. Прием фенobarбитала во время беременности связан с появлением пороков развития плода, в том числе трахеоэзофагальных фистул, гипоплазии тонкого кишечника и легких, аномалии пальцев, дефектов желудочковой перегородки, гипоспадии, менингомиелоцеле, умственной отсталости и микроцефалии. Нет прямых доказательств, что эти мальформации связаны с приемом фенobarбитала — они могут быть отнесены на счет других одновременно принимаемых противосудорожных средств, самой эпилепсии или иных сопутствующих заболеваний.

Фенobarбитал и другие средства, индуцирующие активность печеночных ферментов (например, фенитоин и карбамазепин), ускоряют метаболизм факторов свертывания, в том числе протромбина, что ведет к геморрагическим осложнениям у новорожденного. Эти осложнения можно предупредить назначением будущей матери витамина К в дозе 10 мг внутрь за неделю до родов. Поскольку точную дату рождения предсказать невозможно, витамин К следует принимать после 8-го месяца беременности.

Фенobarбитал выпускается в таблетках по 15, 30, 60 и 100 мг. При приеме фенobarбитала необходима особая осторожность, поскольку таблетки с разной дозой больные нередко воспринимают как одинаковые «маленькие белые пилюли» и могут ошибочно принять таблетку с другой дозой. У взрослого лечение обычно начинают с дозы 90–120 мг в день (если не прибегают к нагрузочной дозе). Хотя таблетки по 100 мг более удобны, в начале лечения лучше принимать 3–4 таблетки по 30 мг: это облегчает постепенное титрование дозы. Таблетки по 15 мг могут быть полезны для тонкого титрования дозы или для постепенной отмены фенobarбитала, которая может растянуться на несколько месяцев, если какое-либо серьезное побочное действие не потребует более быстрой отмены препарата. Фенobarбитал для внутривенного введения выпускается в нескольких дозах. Внутривенно препарат должен вводиться со скоростью, не превышающей 100 мг/мин, при этом следует учитывать возможность

угнетения дыхания и сердечной деятельности. Некоторые препараты фенobarбитала для парентерального введения содержат пропиленгликоль — ингредиент, оказывающий раздражающее действие на ткани.

Примидон. Представляет собой 2-дезоксид-аналог фенobarбитала. Он эффективен при эпилептических припадках, вероятно, благодаря двум своим активным метаболитам — *фенилэтилмалоновой кислоте (ФЭМК)* и фенobarбиталу. В экспериментальных условиях примидон не уступает по эффективности фенobarбиталу на модели припадков, вызванных максимальным электрошоком, но менее эффективен при припадках, индуцируемых пентилентетразолом. В то же время он имеет преимущество перед фенobarбиталом на моделях миоклонической эпилепсии.

Примидон и ФЭМК — относительно мало живущие соединения с периодом полуэлиминации 5–15 часов. Примерно половина дозы примидона экскретируется в неизмененном виде почками. Достижение равновесной концентрации фенobarбитала в сыворотке, по-видимому, соответствует наступлению терапевтического эффекта примидона. Примидон хорошо всасывается при приеме внутрь. Примерно 25% связывается с белками сыворотки. Примидон так же взаимодействует с другими препаратами, как и фенobarбитал.

Примидон используется для лечения парциальных припадков, вторично генерализованных припадков и иногда миоклонических припадков. Хотя в большинстве сравнительных исследований отмечена равная эффективность примидона и фенobarбитала, больные, принимавшие примидон, чаще выбывали из исследования, чем больные, принимавшие фенobarбитал, а также карбамазепин и фенитоин (Mattson et al., 1985). Причиной этого является то, что при приеме примидона побочные эффекты (сонливость, тошнота, рвота, головокружение) возникают существенно чаще, особенно на первой неделе лечения. Больные, продолжавшие прием примидона более 1 месяца, выбывали из исследования не чаще, чем при приеме других средств. В этот период не отмечено также существенных различий между препаратами по частоте побочных эффектов и эффективности. Примерно 63% больных, принимавших примидон, не отмечали припадков после 1 года лечения — для сравнения: припадки полностью регрессировали у 58% больных, принимавших фенobarбитал, 55% больных, принимавших карбамазепин, и 48% больных, принимавших фенитоин.

Важной особенностью применения примидона является необходимость медленного титрования дозы. У некоторых больных уже после приема первой дозы развивается резкая сонливость. Выраженная сонливость может сохраняться несколько дней. В связи с этим лечение целесообразно начинать с пробной дозы — 50 мг. Если больной переносит эту дозу, то ему можно назначить следующую дозу — 125 мг, которую следует принимать на ночь в течение 3–7 дней. В последующем дозу увеличивают на 125 мг каждые 3–7 дней. Эффективная доза у взрослых обычно составляет 250–500 мг 3 раза в день. Учитывая короткий период полуэлиминации примидона и его метаболита ФЭМК, препарат рекомендуют принимать дробно в течение суток. При ночных припадках вся суточная доза может быть назначена на ночь. При этой схеме лечения уровень фенobarбитала будет постоянным в течение суток.

Терапевтический уровень примидона в крови варьирует от 4 до 15 мкг/мл, чаще всего 12 мкг/мл. Из-за короткого периода полуэлиминации концентрация примидона в течение суток может меняться. Некоторые врачи игнорируют уровень примидона в крови и оценивают лишь равновесную концентрацию фенobarбитала, которая из-

за его длительного периода полуэлиминации не зависит от того, сколько времени прошло от приема препарата до момента забора крови.

Ввиду высокого риска абстинентных припадков отменять препарат следует с крайней осторожностью. Обычно препарат отменяют постепенно, в течение нескольких месяцев (с переходом на таблетки, содержащие 125 мг и 50 мг), если серьезные побочные эффекты не потребуют более быстрой отмены.

Побочные эффекты при приеме примидона те же, что и при лечении фенобарбиталом. К их числу относятся сонливость, атаксия, когнитивные нарушения, депрессия, раздражительность, гиперактивность, желудочно-кишечные расстройства. Идиосинкразические и хронические побочные эффекты идентичны тем, что наблюдаются при приеме фенобарбитала.

Примидон выпускается в таблетках по 50, 125 и 250 мг, а также в виде суспензии для приема внутрь (250 мг в 5 мл). Форма примидона для парентерального введения в США не применяется. Больным, не способным принимать примидон внутрь, в качестве временной меры может быть парентерально назначен фенобарбитал. При переходе с одного препарата на другой следует учитывать, что 250 мг примидона эквивалентны примерно 30 мг фенобарбитала.

Другие барбитураты. Мефобарбитал (метилфенобарбитал) показан для лечения парциальных и вторично генерализованных припадков и, возможно, первичных генерализованных припадков. В то же время он, по-видимому, неэффективен при абсансах.

При приеме внутрь мефобарбитал всасывается не столь полно, как фенобарбитал, поэтому его доза должна быть на 50–300% выше, чем доза фенобарбитала. Следует также учитывать, что существуют две рацемические формы соединения, которые различаются по всасыванию, эффективности и метаболизму. Примерно 66% мефобарбитала связывается с белками сыворотки, при этом период полуэлиминации для связанных энантиомеров составляет приблизительно 48 часов. Мефобарбитал метаболизируется в печени, а его метаболиты выделяются с мочой. Большая часть препарата деметилируется в печени с образованием фенобарбитала, что позволяет измерять терапевтический уровень фенобарбитала после достижения равновесного состояния с мефобарбиталом. Хотя в результате метаболизма мефобарбитала образуются и другие соединения, возникающие под действием ароматического гидроксилирования, не известно, вносят ли они свой вклад в терапевтический эффект препарата. Терапевтическая концентрация мефобарбитала в крови колеблется от 0,5 до 2,0 мкг/мл, однако концентрация в крови фенобарбитала считается более надежным показателем, лучше коррелирующим с клиническим эффектом.

Показания и побочные эффекты у мефобарбитала те же, что и у фенобарбитала. Хотя некоторые врачи полагают, что мефобарбитал в некоторых случаях оказывает менее выраженное седативное действие, чем фенобарбитал, это не подтверждается в клинических испытаниях. Как и другие барбитураты, мефобарбитал может вызывать лекарственную зависимость.

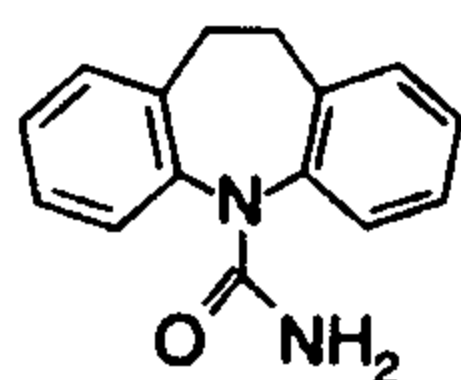
У взрослых эффективная доза мефобарбитала составляет 400–600 мг/сут. Мефобарбитал выпускается в таблетках по 32, 50 и 100 мг. Детям до 5 лет мефобарбитал назначают в дозе 50–100 мг/сут, детям старше 5 лет — в дозе 100–300 мг/сут. Лечение обычно начинают с дозы, которая составляет четверть от обычной эффективной дозы. Затем при хорошей переносимости препарата дозу повышают каждую неделю до терапевтической. Поскольку длительность действия мефобарбитала колеблется от 10 до 16 часов, его обычно назначают 3 раза в день.

Другие барбитураты (например, пентобарбитал или секобарбитал) иногда используют в острых ситуациях. Барбитураты с более коротким, чем у фенобарбитала, действием не столь эффективны в качестве противоэпилептических средств и практически не применяются для длительной терапии.

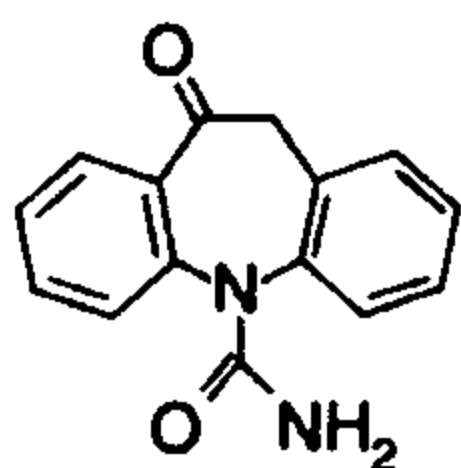
Карбамазепин (рис. 14.10). Препарат выбора при парциальных и вторично генерализованных тонико-клонических припадках. Хотя он способен подавлять также первично генерализованные тонико-клонические припадки, карбамазепин не эффективен при абсансах, миоклонических и атонических припадках. Хотя карбамазепин был разработан в 1950-х годах как химический аналог трициклических антидепрессантов, с точки зрения химической структуры, он является иминостильбеном. Карбамазепин первоначально испытывался в качестве антидепрессанта, затем при болевых синдромах, связанных с депрессией, и, наконец, при невралгии тройничного нерва. Эффективность препарата при невралгии тройничного нерва послужила основанием для проверки его эффективности и при эпилепсии, которая также характеризовалась быстрыми неконтролируемыми разрядами нейронов.

Карбамазепин демонстрирует активность на модели максимального электрошока, но мало эффективен при пентилентетразоловых припадках. В то же время он более эффективен, чем фенитоин, в блокировании припадков, вызванных киндлинг-активацией миндалины у экспериментальных животных. Поскольку карбамазепин блокирует вспышки быстрых разрядов нейронов на гиппокампальных срезах, он, вероятно, блокирует натриевые каналы в нейронах, также как и фенитоин (McLean, Macdonald, 1986). Предполагают, что карбамазепин связывается с инактивированными натриевыми каналами, замедляя их переход в активное состояние. Карбамазепин влияет также на реакцию нейронов на возбуждающие аминокислоты, моноамины, ацетилхолин и аденозин. Блокада пресинаптических волокон, вызванная воздействием на натриевые каналы, может уменьшать высвобождение из них медиатора и нарушать транспорт кальция в нейроны.

Карбамазепин медленно и не полностью всасывается после приема внутрь. Концентрация в плазме достигает максимума в течение 4–8 часов после приема, но иногда этот период растягивается до 24 часов, что имеет особенно важное значение при передозировке карбамазепина. Примерно 80% карбамазепина связывается с белками плазмы, при этом концентрация вещества в мозге пропорциональна содержанию свободной фракции в крови. Карбамазепин метаболизируется с образованием



Карбамазепин



Окскарбазепин

нескольких соединений, наиболее важным из которых является 10,11-эпоксид, который, вероятно, вносит свой вклад в развитие терапевтического и токсического эффектов препарата. Одновременное назначение других средств способствует увеличению пропорции карбамазепина, превращающегося в эпоксид, что может объяснить развитие токсического эффекта даже на фоне относительно низкого уровня карбамазепина в крови. При необходимости уровень в крови 10,11-эпоксида может быть измерен.

Терапевтический уровень карбамазепина в крови варьирует от 4 до 12 мкг/мл, хотя у некоторых больных требуется более высокий уровень — от 8 до 12 мкг/мл. Обычно измеряют суммарное содержание в крови связанной и несвязанной фракций препарата, однако кон-

Рисунок 14.10. Структурная формула карбамазепина и окскарбазепина

центрацию несвязанного препарата можно исследовать отдельно. Содержание эпоксидного метаболита составляет 10–25% от уровня карбамазепина, но это соотношение может быть выше при одновременном приеме других средств.

Карбамазепин индуцирует микросомальные ферменты печени. В течение первых нескольких недель лечения может происходить аутоиндукция своего собственного метаболизма. Ферментная система CYP3A4 — основной путь метаболизма как для карбамазепина, так и для 10,11-эпоксида.

Взаимодействие лекарственных препаратов с карбамазепином имеет сложный характер. Некоторые средства способны изменять концентрацию 10,11-эпоксида, не влияя на уровень в крови самого карбамазепина. Карбамазепин способен вариably снижать концентрацию фенитоина. После добавления карбамазепина более значительная часть примидона превращается в фенобарбитал. Карбамазепин повышает также метаболический клиренс вальпроевой кислоты, снижая ее равновесную концентрацию. Кроме того, карбамазепин снижает уровень в крови бензодиазепинов и других препаратов, в том числе фенотиазин, фентанила, тетрациклина, циклоспорина А, трициклических антидепрессантов, кумадина и оральных контрацептивов. Ускорение метаболизма оральных контрацептивов может приводить к неожиданной беременности у женщины, принимающей контрацептивный препарат, содержащий менее 50 мкг в пересчете на этинилэстрадиол.

На сывороточную концентрацию карбамазепина влияет целый ряд других препаратов, наиболее значимыми из которых являются эритромицин, пропоксифен, циметидин, изониазид, антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Экспериментальный противоэпилептический препарат стирипентол существенно тормозит клиренс карбамазепина и 10,11-эпоксида, вызывая повышение концентрации карбамазепина в крови. Аналогичный эффект отмечен при одновременном приеме с карбамазепином вальпроевой кислоты и ацетазоламида. Препараты, индуцирующие печеночные микросомальные ферменты (например, фенитоин, фенобарбитал, примидон и фелбамат), усиливают метаболизм карбамазепина, снижая его концентрацию в плазме на 10–30%.

Карбамазепин эффективен при парциальных и вторично генерализованных припадках и является одним из препаратов выбора при этих состояниях. В крупном клиническом исследовании, сравнивавшем эффективность различных противоэпилептических средств, карбамазепин обеспечивал полное устранение припадков у значительно большей части больных, чем другие препараты (Mattson et al., 1985). Хотя карбамазепин влияет и на первично генерализованные тонико-клонические припадки, при абсансах и миоклонических припадках он редко оказывает эффект. Относительно неэффективен он и при фебрильных припадках (Loiseau, Duché, 1995). В США карбамазепин официально разрешен к применению у детей старше 6 лет, однако применяется для лечения парциальных припадков и у детей более младшего возраста.

Терапевтической дозы карбамазепина следует достигать медленно из-за опасности побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и ЦНС. Начальная доза обычно составляет 100 мг 3 раза в день, затем ее увеличивают на 100–200 мг каждые 3–7 дней до достижения дозы 400 мг 3 раза в день (1200 мг/сут). Хотя иногда рекомендуют увеличивать дозу до 1600 мг/сут и даже выше, эти более высокие дозы обычно применяются лишь опытными врачами в резистентных случаях. Последовательное увеличение дозы карбамазепина может потребоваться в течение первых нескольких недель в связи с печеночной аутоиндукцией. Препарат может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами.

Карбамазепин особенно часто комбинируют с фенитоином (хотя это часто приводит к выраженной атаксии), вальпроевой кислотой, габапентином, ламотриджином и иногда с фенобарбиталом.

Хотя сам по себе карбамазепин относительно редко вызывает побочные эффекты, при его приеме возможны те же идиосинкразические, дозозависимые и хронические побочные эффекты, что и при применении других противоэпилептических средств. Наиболее серьезным идиосинкразическим эффектом карбамазепина является реакция гиперчувствительности с возникновением кожных высыпаний, чаще в виде макулопапулярной сыпи. Реже наблюдаются мультиформная эритема, синдром Стивенса—Джонсона, эпидермальный некролиз. Лимфоаденопатия, васкулитоподобный синдром, в том числе клиническая картина волчанки, нефрит изредка возникают при лечении карбамазепином. Гематологические побочные эффекты довольно серьезны и возникают у 5–10% больных. Они заключаются в снижении численности гранулоцитов и лейкоцитов (иногда до 2000–4000 в 1 мм³). Более того, может снижаться и число тромбоцитов. Подобные изменения в крови обычно имеют преходящий характер и регрессируют в первые недели лечения. Они реагируют на снижение дозы карбамазепина и зависят от скорости титрации дозы. Апластическая анемия возникает с частотой 1:50 000–200 000 и представляет собой очень редкий побочный эффект, который следует отличать от более распространенной преходящей лейкопении.

Острые побочные эффекты при применении карбамазепина преимущественно связаны с его неблагоприятным влиянием на желудочно-кишечный тракт и ЦНС. К ним относятся тошнота, диарея, атаксия, головокружение, двоение, сонливость, когнитивные нарушения. Все их можно свести к минимуму при медленном увеличении дозы. Двоение — весьма характерный, хотя и не уникальный побочный эффект карбамазепина. Кроме того, карбамазепин обладает выраженным холинолитическим действием, вызывая сухость во рту, снижение слезоотделения, тахикардию, задержку мочи, запоры. Пожилые больные особенно чувствительны к этим побочным эффектам.

Хотя при приеме карбамазепина часто выявляется увеличение уровня в крови печеночных ферментов, гепатотоксическое действие наблюдается редко. Подобный токсический эффект может принимать форму аллергического гранулематозного гепатита с холестазом или прямого токсического гепатита с некрозом печени без холестаза. Это осложнение обычно возникает в первый месяц лечения. Карбамазепин также усиливает секрецию антидиуретического гормона, что приводит к снижению концентрации натрия в крови.

Больным, принимающим карбамазепин, рекомендуется регулярное проведение клинического анализа крови. Из-за ранних сообщений о возможности лейкопении первоначальные рекомендации предполагали более частый контроль крови, в настоящее время его рекомендуют проводить реже — в зависимости от конкретной ситуации. Предполагаемая схема включает исследование перед назначением препарата через 1 и 3 месяца, в последующем — по необходимости. Исследование крови включает клинический анализ крови с определением численности тромбоцитов, определение концентрации натрия, уровня печеночных ферментов и общего содержания карбамазепина в крови.

Карбамазепин может вызывать субклиническую или, реже, клинически выраженную полиневропатию. У некоторых больных возникает хроническое нарушение функции щитовидной железы со снижением уровня соответствующих гормонов и, реже, клиническими признаками гипотиреоза. При длительном приеме карбамазепин повышает уровень свободного кортизола и снижает уровень лютеинизирующего гормона и свободных половых гормонов, что может

объяснить развитие половой дисфункции при применении препарата. Карбамазепин делает оральные контрацептивы с низким содержанием гормонов неэффективными и изменяет метаболизм витамина D (хотя есть всего несколько сообщений о клинически выраженной остеомалации, вызванной карбамазепином). Карбамазепин может нарушать проводимость сердца, как при остром, так и при хроническом введении. Нарушение сердечного ритма может быть представлено синусовой тахикардией (проявление холинолитического действия), брадиаритмией или блокадой проводящей системы сердца. Нарушения сердечной деятельности чаще возникают у пожилых больных или лиц, страдающих заболеваниями сердца.

Степень нарушения когнитивных функций под действием карбамазепина до сих пор четко не определена. Общеизвестно, что карбамазепин оказывает менее выраженное неблагоприятное влияние на когнитивные функции, чем барбитураты и бензодиазепины. Хотя более ранние исследования указывали, что карбамазепин в меньшей степени нарушает когнитивные функции, чем фенитоин, последующий анализ этих результатов показал, что эффект обоих препаратов на когнитивные функции сопоставим. При остром и хроническом введении карбамазепина могут также возникать энцефалопатия, делирий и параноидный психоз.

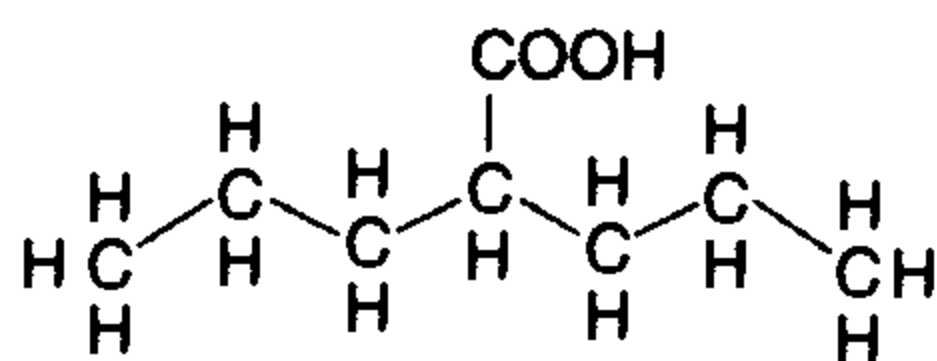
Карбамазепин — тератогенный препарат, иногда вызывающий так называемые малые аномалии развития, заключающиеся в пороках развития лица и пальцев. Они имеют тенденцию к регрессу в первые несколько лет жизни. Спинальная дизрафия возникает не более чем у 1% детей, рожденных от матерей, которые принимали карбамазепин. Хотя назначение фолиевой кислоты (0,4–1,0 мг) может предотвращать тератогенное действие карбамазепина на формирование позвоночника плода, этот эффект не подтвержден в контролируемых клинических испытаниях.

Карбамазепин выпускается в США в виде жевательных таблеток по 100 мг, таблеток по 200 мг и суспензии, содержащей 100 мг в 5 мл. Сравнительно недавно стали применяться капсулы карбамазепина с замедленным высвобождением, которые можно принимать два раза в день. Они содержат 100, 200 и 400 мг. Другие лекарственные формы карбамазепина для приема внутрь следует назначать 3–4 раза в день. Лечение рекомендуют начинать с дозы 100 мг 3 раза, затем суточную дозу увеличивают на 100–200 мг каждые 3–7 дней при хорошей переносимости до достижения 1200 мг в три приема. Доза может быть повышена и до 1600 мг/сут и выше, но только в особых случаях и специалистами, имеющими опыт применения этого соединения. Хотя разработана клиническая форма карбамазепина для парентерального введения, в настоящее время она не применяется в клинической практике.

Окскарбазепин. Структурно близок к карбамазепину (см. рис. 14.10). Содержащаяся в молекуле этого вещества кетогруппа предотвращает метболизацию карбамазепина с образованием 10,11-эпоксида, что снижает риск побочных эффектов. Клинические испытания показали, что окскарбазепин — эффективное и относительно безопасное средство, которое может быть назначено больным, не переносящим карбамазепин. Хотя в целом побочные эффекты окскарбазепина аналогичны карбамазепину, они возникают реже. Исключение составляет гипонатриемия, которая при приеме окскарбазепина встречается чаще, чем при применении карбамазепина.

Недавнее предоперационное исследование у госпитализированных больных показало, что окскарбазепин удлиняет время до наступления четвертого припад-ка по сравнению с плацебо. Препарат разрешен к применению как в Европе, так и в США.

Вальпроевая кислота (вальпроат) — 2-пропилвалериановая кислота, аналог жирной кислоты с терминальной карбоксильной группой (рис. 14.11). Противозептические свойства вальпроевой кислоты были открыты случайно. Первоначально вещество



Вальпроевая кислота

Рис. 14.11. Структурная формула вальпроевой кислоты

использовалось как растворитель для соединений с предполагаемым противоэпилептическим действием. Когда все испытанные препараты оказались эффективными, что было невозможно, исследователи резонно предположили, что активным ингредиентом на самом деле был растворитель. Первые клинические испытания вальпроевой кислоты были проведены во Франции в 1964 году. Во Франции препарат

поступил на фармакологический рынок в 1967 году, в США его стали применять с 1978 года. Специальная лекарственная форма в оболочке, растворимой в кишечнике, — это дивальпроекс натрия — применяется в практике с 1983 года, с 1990 года препарат выпускается для детей в виде капсул с микрогранулами. Сравнительно недавно появилась и форма для внутривенного введения.

Хотя на экспериментальных моделях и животных было продемонстрировано, что вальпроевая кислота — противоэпилептический препарат широкого спектра действия, это низкопотенциальное средство, эффективная доза которого составляет несколько сотен миллиграмм. Вальпроевая кислота тормозит припадки на модели максимального электрошока и пентилентетразоловых припадков у лабораторных животных, причем терапевтический индекс препарата в этом случае составляет 4–8, что эквивалентно фенитоину, карбамазепину и фенобарбиталу. Вальпроевая кислота несколько более эффективна при пентилентетразоловых припадках, чем на модели максимального электрошока, что позволяет предсказать ее эффективность при абсансной эпилепсии. Она также ингибирует химически индуцируемые припадки, а также припадки, проявляющиеся вследствие киндлинг-эффекта.

В высокой дозе вальпроевая кислота тормозит сукцинилсемияльдегиддегидрогеназу — фермент, вовлеченный в метаболизм ГАМК. Однако этот эффект требует более высокой концентрации вальпроата, чем та, что обычно создается в головном мозге. Вариабельный эффект обнаруживается также в отношении способности потенцировать опосредованные ГАМК_A-рецепторами тормозные постсинаптические потенциалы. При этом эффект вальпроата во многом аналогичен эффекту фенитоина и карбамазепина. Все эти препараты тормозят быстрые повторные разряды деполяризованных нейронов, возможно, благодаря взаимодействию с натриевыми каналами нейронов. Взаимодействие с низкороговым кальциевым током, ответственным за повторные разряды таламических пейсмейкеров, может лежать в основе эффективности препарата при абсансах. В настоящее время исследуются другие возможные эффекты препарата, в том числе его влияние на кальциевые каналы и способность блокировать передачу, опосредуемую возбуждающими аминокислотами.

Вальпроат натрия и дивальпроекс легко всасываются после приема внутрь, при этом концентрация в плазме достигает пика через 1–2 ч после приема. Хотя всасывание хорошо происходит и при приеме с пищей — в этом случае концентрация достигает пика с задержкой на 4–5 часов. Легкость всасывания делает возможным введение нагрузочной дозы вальпроевой кислоты через назогастральный зонд в критических состояниях. В этом случае доза составляет примерно 20 мг/кг. При ректальном введении вальпроевая кислота так же легко всасывается и вводится в той же дозе. После всасывания вальпроат натрия на 85–95% связывается с белками плазмы, но

только несвязанная форма проникает в мозг. Период полуэлиминации из плазмы колеблется от 5 до 16 ч. При этом терапевтический уровень в сыворотке обычно лежит в диапазоне от 50 до 100 мкг/мл. Но при тяжелых припадках могут требоваться более высокие концентрации в крови — до 150 мкг/мл.

Вальпроевая кислота метаболизируется путем конъюгации с глюкуроновой кислотой в печени и последующей экскрецией с мочой. Исходное соединение конъюгируется также с карнитином, глицином и коэнзимом А. Частично вальпроевая кислота подвергается также окислению в митохондриях с образованием двух окислительных метаболитов — 2-пропил-2-пентеной кислоты и 2-пропил-4-пентеной кислоты, которые обладают противоэпилептической активностью. Полагают, что первая, известная также как 2-N-вальпроевая кислота, частично ответственна за терапевтический и токсический эффекты вальпроата. Хотя эффективность часто сохраняется в течение 1–2 недель после того, как исходное соединение исчезло из крови, неизвестно, объясняется ли это накоплением 2-N-вальпроевой кислотой, связыванием вальпроевой кислоты или метаболитов тканями с некоторыми долгосрочными физиологическими изменениями.

Вальпроевая кислота отличается от большинства традиционных противоэпилептических препаратов способностью блокировать, а не индуцировать печеночные микросомальные ферменты, что повышает вероятность некоторых лекарственных взаимодействий. Так, при назначении вальпроевой кислоты увеличивается сывороточная концентрация фенобарбитала, несвязанного фенитоина, ламотриджина и иногда этосуксимида. Учитывая это при добавлении вальпроевой кислоты к фенобарбиталу дозу барбитурата следует снизить примерно на треть. В то же время в равновесном состоянии вальпроат снижает сывороточную концентрацию карбамазепина, общего фенитоина и повышает фракцию карбамазепина, метаболизируемого с образованием 10,11-эпоксида. Большинство других противоэпилептических средств повышает печеночный клиренс вальпроата, снижая его уровень в крови. Следовательно, добавление фенитоина, фенобарбитала, примидона, карбамазепина или фелбамата может сопровождаться снижением концентрации вальпроевой кислоты.

Вальпроевая кислота — противоэпилептический препарат с широким спектром действия, показанный при абсансах, парциальных и вторично генерализованных припадках, а также некоторых миоклонических и атонических припадках. Это препарат выбора при лечении генерализованных припадков у больных с ювенильной миоклонической эпилепсией. Вальпроевая кислота может применяться как в качестве монотерапии, так и в сочетании другими противоэпилептическими средствами, чаще всего фенитоином или карбамазепином.

Лечение вальпроевой кислотой следует начинать постепенно, главным образом из-за возможности побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, которые бывают тяжелыми, если препарат сразу назначают в высокой дозе. Хотя обычно лечение рекомендуют начинать с дозы 15 мг/кг/сут в три приема, учитывая существующие лекарственные формы препарата, более удобно вначале назначать 125 мг 2 или 3 раза в день. В последующем дозу повышают на 125–250 мг каждые 3–7 дней, в зависимости от тяжести припадков и побочных эффектов. Эффективная доза у взрослых 250–500 мг внутрь 3 раза в день, или примерно 30 мг/кг/сут. Рекомендуемая максимальная доза составляет 60 мг/кг/сут. Терапевтическая концентрация в сыворотке составляет 50–100 мкг/мл, хотя в тяжелых случаях ее иногда приходится повышать до 150 мкг/мл.

Вальпроат вызывает кожные высыпания у 1–5% больных. Высыпания иногда сопровождаются лихорадкой и лимфаденопатией. Гепатотоксический эффект — более серьезное идиосинкразическое действие, обычно развивающееся в течение 3 месяцев после начала лечения. Хотя повышение уровня печеночных ферментов выявляется часто, гепатотоксичность наблюдается редко. Анализ летальных исходов, вызванных поражением печени, показал, что они возникают с частотой 1:50 000 в год (Dreifuss et al., 1987). Хотя в целом этот показатель относительно низкий, у больных в возрасте до 3 лет, принимающих несколько препаратов, вероятность летального исхода вследствие тяжелого поражения печени достигает 1:600. Это обстоятельство следует принимать во внимание при назначении вальпроевой кислоты в этой возрастной группе. Напротив, у взрослых, находящихся на монотерапии вальпроевой кислотой, гепатотоксического эффекта с летальным исходом не отмечено.

На фоне терапии вальпроевой кислотой отмечены также спорадические случаи геморрагического панкреатита и муковисцидоза. Острые идиосинкразические гематологические эффекты состоят, главным образом в тромбоцитопении и торможении агрегации тромбоцитов. Нейтропения и угнетение костного мозга — редкие побочные эффекты вальпроевой кислоты.

В начале лечения побочные эффекты связаны, прежде всего, с дисфункций желудочно-кишечного тракта и включают тошноту, рвоту, дискомфорт в эпигастрии, диарею. При применении таблеток в оболочке, растворяющейся в кишечнике, и приеме препарата с пищей эти побочные эффекты встречаются реже. Побочные эффекты со стороны ЦНС менее выражены, чем при приеме фенobarбитала, фенитоина или карбамазепина, хотя у некоторых больных отмечаются седативное действие, атаксия, двоение, головокружение или, реже, энцефалопатия или галлюцинации. Постуральный тремор при приеме вальпроевой кислоты более выражен, чем при лечении другими противосудорожными средствами.

При длительном приеме основной побочный эффект, ограничивающий дальнейшее применение препарата, — тенденция к увеличению массы тела, реже наблюдается ее снижение. Механизм повышения массы тела остается неясным. Некоторые специалисты полагают, что основную роль играют торможение бета-окисления жирных кислот и увеличение аппетита. При длительном применении вальпроата возможны периферические отеки и алопеция, некоторыми больными отмечаются также аменорея и нарушение сексуальной функции.

Вальпроевая кислота часто вызывает гипераммониемию, которая не обязательно отражает печеночную дисфункцию и может быть связана с блокадой азотного метаболизма. Карнитин, участвующий в транспортировке жирных кислот через митохондриальные мембраны, может восстанавливать азотный баланс, хотя нет доказательств, что назначение этого соединения эффективно в отсутствие его дефицита.

Вальпроевая кислота оказывает тератогенное действие. Сообщения о дефектах развития нервной трубки у детей, чьи матери во время беременности принимали вальпроевую кислоту, впервые появились в 1981 году. В целом дизрафический синдром возникает у 1–2% детей, чьи матери, принимали препарат во время первого триместра беременности. Полагают, что прием фолиевой кислоты снижает риск этого осложнения. У небольшого процента потомства возникают также другие малые аномалии развития лица и пальцев.

В США вальпроевая кислота выпускается в форме таблеток по 250 мг и сиропа, содержащего 250 мг натриевой соли вальпроата в 5 мл раствора. Производное вальпроевой кислоты дивальпрокс натрия выпускается в форме капсул с микрогранулами по 125 мг и таблеток с замедленным высвобождением по 125, 250, 500 мг. Недавно разработана и форма для парентерального введения (100 мг/мл в 5 мл флаконе). Парентерально препарат вводят путем инфузии со скоростью 20 мг/мин в дозе, эквивалентной той, что назначают внутрь.

Этосуксимид. Этосуксимид, химически близкий к фенитоину, является препаратом выбора при абсансах (*petit mal*) (рис. 14.12).

Этосуксимид блокирует пентилентетразоловые припадки, но не припадки, вызванные максимальным электрошоком или киндлинг-активацией миндалины. Он

также относительно неэффективен при припадках, вызванных бикакуллином, N-метил-D-аспартатом, стрихнином или аллилглицином.

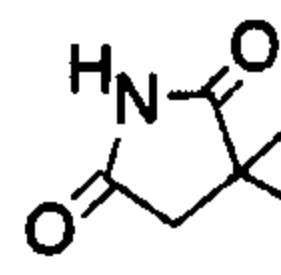
Спектр действия этосуксимида уже, чем у большинства других противоэпилептических средств. Он эффективен, главным образом при абсансах и, в меньшей степени, при миоклонических и атонических припадках, но не оказы-

вает действия при других типах припадков. Эта избирательность действия указывает на то, что препарат преимущественно влияет на таламокортикальную регуляторную систему, генерирующую ритмическую пик-волновую активность. Нейроны таламической системы имеют особый тип ионных каналов — низкопороговые кальциевые каналы Т-типа, которые вызывают разряд нейронов при изменении мембранного потенциала — в момент, когда гиперполяризация сменяется относительной депполяризацией. Этосуксимид частично блокирует эти низкопороговые кальциевые каналы и благодаря этому может тормозить пик-волновую активность, генерируемую таламокортикальной системой.

Хотя предлагались различные гипотезы, объясняющие положительное действия этосуксимида при абсансах, ни одну из них не удалось подтвердить. Так, предполагали, что эффект этосуксимида связан с его способностью тормозить синтез ГАМК в головном мозге, а также активность натрий-калиевых АТФ-зависимых каналов в мембране, но это действие наблюдается только в очень высокой концентрации, которая обычно не достигается в головном мозге при приеме препарата. Влияние на ГАМКергическую, глутаматергическую и дофаминергическую передачу не достаточно для объяснения действия этосуксимида.

Этосуксимид — водорастворимое вещество, которое легко всасывается после приема внутрь. Максимальная концентрация в крови достигается через 1–4 ч после приема. При применении сиропа препарат всасывается быстрее, чем при приеме капсул. Этосуксимид распределяется в пространстве, эквивалентном общему объему воды в организме, при этом менее 10% препарата связывается с сывороточными белками. Он легко пересекает гематоэнцефалический барьер, поэтому концентрация в ЦСЖ примерно равна концентрации в сыворотке. У детей период полуэлиминации этосуксимида составляет 30–40 ч, у взрослых — 40–60 ч. Примерно 20% этосуксимида экскретируется в неизмененном виде с мочой, оставшаяся часть метаболизируется, главным образом путем окисления. Идентифицированы 4 метаболита, образуемые с участием печеночной CYP3A-ферментной системы. Все они фармакологически неактивны. Этосуксимид в значительно меньшей степени, чем иные противоэпилептические препараты, взаимодействует с другими лекарственными средствами, так как лишь в малой степени связывается с сывороточными белками. Варибельное взаимодействие отмечено между этосуксимидом, с одной стороны, и фенитоином, фенобарбиталом, карбамазепином, вальпроевой кислотой с другой стороны, однако подобное взаимодействие наблюдается непостоянно и не обычно не имеет клинического значения. Во вкладыше к препарату отмечена возможность повышения сывороточной концентрации фенитоина при добавлении этосуксимида.

Этосуксимид показан при абсансах. Хотя формальных ограничений по возрасту в связи с этим показанием нет, подобные припадки обычно возникают у детей, кото-



Этосуксимид

Рис. 14.12. Структурная формула этосуксимида

рым чаще всего и назначают этосуксимид. Ранее этосуксимид применялся также при сочетании абсансов и тонико-клонических припадков, обычно совместно с фенитоином. В настоящее время в этом случае, как правило, прибегают к монотерапии вальпроевой кислотой. Ввиду возможности гепатотоксического эффекта у детей при применении вальпроевой кислоты, ее относительно высокой стоимости этосуксимид остается препаратом выбора при эпилепсии, проявляющейся только абсансами. Вальпроевая кислота — препарат выбора при сочетании абсансов с другими типами припадков или при атипичных абсансах.

У больных 3–6 лет начальная доза этосуксимида — 250 мг один раз в день (в виде капсул или сиропа). Каждые 3–7 дней дозу повышают на 250–500 мг, обычно до 20 мг/кг/сут. Терапевтическая концентрация в крови обычно составляет от 40 до 100 мкг/мл, но в резистентных случаях ее приходится повышать до 150 мкг/мл. Этот показатель близок к терапевтической концентрации вальпроевой кислоты. Благодаря длительному периоду полужизни этосуксимид можно принимать один раз в день. Тем не менее, при появлении побочных эффектов (тошнота, рвота) целесообразно перейти с на 2–4-кратный прием. Дробное введение полезно в начале лечения, позволяя свести к минимуму побочные эффекты. Самый частый дозозависимый эффект этосуксимида — дискомфорт в животе. Кроме того, препарат может вызывать анорексию, снижение веса, сонливость, головокружение, раздражительность, атаксию, утомляемость, икоту. У небольшой части детей возникают психиатрические побочные эффекты в виде изменения поведения, агрессии, реже галлюцинаций, бреда или тяжелой депрессии. Влияние этосуксимида на когнитивные функции оценивалось лишь в нескольких исследованиях. Оно, по-видимому, менее значительно, чем у барбитуратов.

Идиосинкразические побочные эффекты, связанные с применением этосуксимида, включают кожные высыпания, мультиформную эритему, синдром Стивенса — Джонсона. Изредка этосуксимид, как и другие противосудорожные препараты, вызывает волчаночноподобный синдром. Среди наиболее серьезных, но редких побочных эффектов этосуксимида, следует отменить угнетение кроветворения, в том числе апластическую анемию и тромбоцитопению. Ввиду этой возможности при лечении препаратом рекомендуется периодическое проведение клинического анализа крови. Снижение численности гранулоцитов скорее представляет собой дозозависимую транзиторную реакцию, а не начальные проявления апластической анемии, тем не менее при этом побочном эффекте необходим регулярный контроль.

Побочные эффекты при длительном применении этосуксимида наблюдаются реже, чем при применении других противосудорожных средств. Имеются отдельные описания случаев развития тиреоидита, иммунного поражения почек, снижения сывороточного уровня кортикостероидов, экстрапирамидных нарушений. Описаны случаи, когда этосуксимид способствовал учащению припадков. Этот эффект может возникнуть у больных с атипичными абсансами и привести к возникновению отсутствовавших ранее генерализованных тонико-клонических припадков, но чаще усугубление состояния отмечается у больных с миоклоническими и парциальными припадками.

Этосуксимид способен вызвать тератогенный эффект, чему способствуют отсутствие связывания с сывороточными белками и гидрофильность, облегчающие проникновение препарата через плаценту и в грудное молоко. Хотя нет четких доказательств способности этосуксимида (в отдельности от других противосудорожных препаратов) индуцировать тератогенез, при беременности этот препарат следует применять только в том случае, когда его терапевтический эффект явно перевешивает риск возможных осложнений.

Этосуксимид следует отменять постепенно, чтобы избежать усиления абсансов или возникновения статуса абсансов.

В США этосуксимид выпускается в виде капсул по 250 мг и сиропа, содержащего 250 мг в 5 мл. Первоначальная доза у детей от 3 до 6 лет — 250 мг в день, у лиц старше 6 лет — 500 мг. Суточную дозу повышают на 250 мг каждые 3–7 дней до достижения терапевтического или токсического эффекта, максимально до 1,5 г/сут. Хотя лечение обычно начинают с 2–3-кратного введения препарата, в последующем при хорошей его переносимости больного можно перевести на однократный прием препарата. Оптимальная доза обычно составляет 20 мг/кг/сут.

Другие сукцинимиды. Кроме этосуксимида, в клинической практике применяют два других сукцинимида — метсуксимид и фенсуксимид. Этосуксимид — несколько активнее других сукцинимидов на модели пентилентетразоловых припадков у экспериментальных животных и, соответственно, более эффективен при абсансах у человека. Напротив, метсуксимид — наиболее эффективен из сукцинимидов при припадках, провоцируемых максимальным электрошоком. Это позволяет рекомендовать его в качестве препарата второго ряда при лечении парциальных припадков.

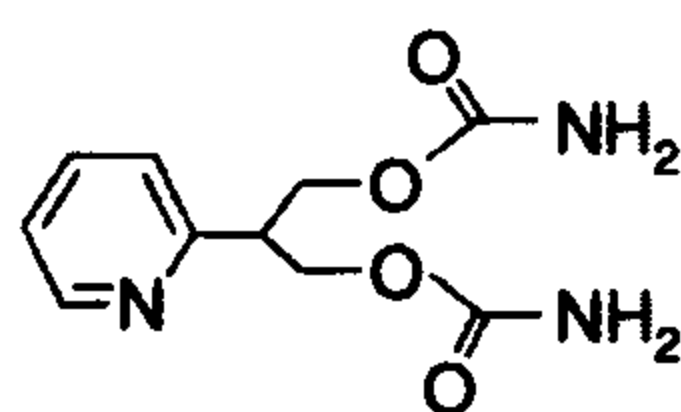
Метсуксимид хорошо всасывается после приема внутрь, при этом концентрация в крови становится максимальной спустя 1–4 ч после приема. Препарат быстро метаболизируется в печени и экскретируется с мочой. Активный метаболит — N-десметилметсуксимид — имеет период полуэлиминации от 40 до 80 ч. Несколько других метаболитов также могут оказывать клинический эффект. По механизму действия метсуксимид, вероятно, аналогичен этосуксимиду.

Метсуксимид показан при абсансах и применяется как препарат второго или третьего ряда при этом состоянии. Метсуксимид используют также при лечении резистентных к терапии сложных парциальных припадков. Лечение обычно начинают с дозы 300 мг/сут, в последующем ее повышают на 150–300 мг/сут каждые 1–2 недели до достижения терапевтического или токсического эффекта, максимально до 1200 мг/сут. Сывороточная концентрация метсуксимида обычно столь мала, что не поддается измерению; терапевтическая концентрация N-десметилметсуксимида колеблется от 10 до 50 мкг/мл. Метсуксимид повышает сывороточную концентрацию фенитоина и фенобарбитала, а также усиливает превращение карбамазепина в 10,11-эпоксид.

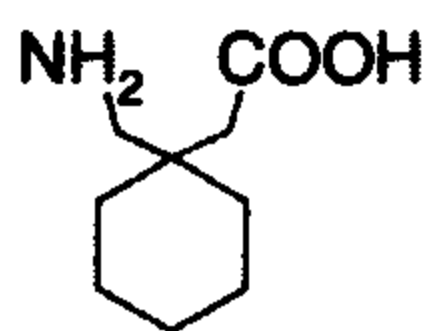
Побочные эффекты при приеме метсуксимида наблюдаются относительно часто и включают сонливость, головокружение, атаксию, желудочно-кишечные расстройства, уменьшение численности клеток крови, кожные высыпания (включая синдром Стивенса—Джонсона). Возможны и другие побочные эффекты из числа тех, что вызываются и этосуксимидом.

Фенсуксимид показан при абсансах, но может иногда использовать как препарат второго или третьего ряда при других типах припадков. Препарат выпускается в капсулах по 500 мг. Начальная доза обычно составляет 500 мг/сут, в последующем ее повышают каждые 3–7 дней до получения эффекта, максимально у взрослых до 1 г 3 раза в сутки. Побочные эффекты — те же, что и при приеме этосуксимида и метсуксимида.

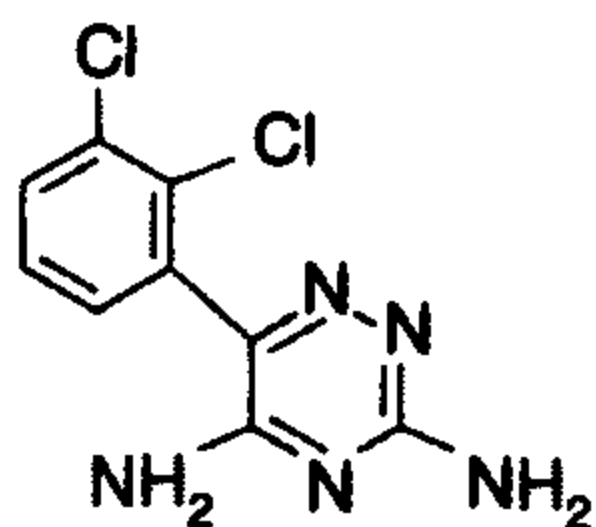
Фелбамат. Фелбамат — 2-фенил-1,3-пропандиол-дикарбамат — был первым противосудорожным препаратом, введенным в широкую практику после вальпроевой кислоты (рис. 14.13). Хотя первоначально он был весьма популярным препаратом,



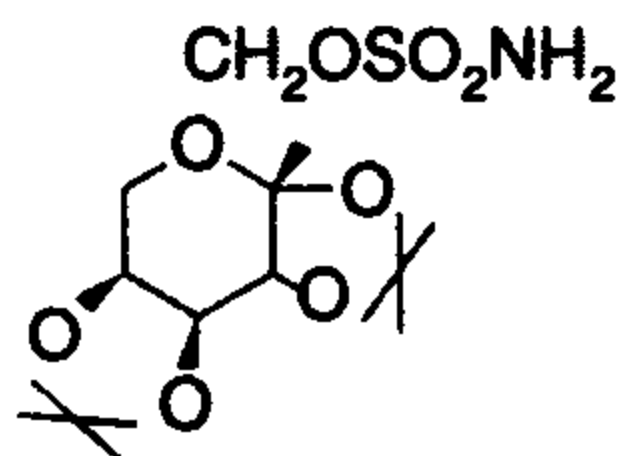
Фелбамат



Габапентин



Ламотриджин



Топирамат

Рис. 14.13. Структурные формулы 4 новых противосудорожных средств

ных максимальным электрошоком у мышей и крыс, а также при пентилентетразоловых судорогах, хотя в последнем случае он менее эффективен. Фелбамат также блокирует припадки, вызванные другими конвульсантами, тормозит киндлинг-активацию миндалины, уменьшает фокальные моторные припадки у мышей, вызванные воздействием гидроксида алюминия на церебральную кору. В токсикологических исследованиях на животных была отмечена безопасность фелбамата, что привело к ложной уверенности в хорошей переносимости препарата.

Фелбамат взаимодействует с натриевыми каналами нейронов и рецепторами возбуждающих аминокислот. Влияние фелбамата на натриевые каналы аналогично действию карбамазепина и фенитоина. Фелбамат тормозит длительные разряды нейронов, вероятно, в силу того, что удлиняет период, в течение которого канал находится в неактивном состоянии. Фелбамат также блокирует участок связывания глицина, который регулирует активность глутаматных рецепторов NMDA-типа в головном мозге. Кроме того, фелбамат непосредственно блокирует квинквалатные глутаматные рецепторы. Благодаря этим эффектам фелбамат может оказывать нейропротекторное и противосудорожное действие.

Фелбамат хорошо всасывается после приема внутрь, несмотря на ограниченную растворимость в воде. Благодаря своей липофильности он легко пересекает гематоэнцефалический барьер, и его уровень в ЦСЖ примерно соответствует концентрации в сыворотке. Примерно 25% принятой дозы связывается с сывороточными белками; период полужизни варьирует от 1 до 22 часов. Хотя препарат, по-видимому, не индуцирует ферменты, ответственные за его собственный метаболизм, на фоне приема других средств, индуцирующих микросомальные ферменты, период полужизни фелбамата может снижаться с 20 до 14 часов. Примерный объем распределения фелбамата составляет 0,8 л/кг. Хотя четкого соответствия между концентрацией препарата и терапевтическим эффектом выявить не удалось, клинические испытания показывают, что терапевтическая концентрация может лежать в диапазоне от 40 до 100 мкг/мл.

при постмаркетинговом наблюдении уже на первом году применения было зарегистрировано несколько случаев апластической анемии и гепатотоксического эффекта, что снизило энтузиазм в отношении этого средства. В настоящее время перед назначением препарата необходимо предупредить больного о возможных побочных эффектах и получить у него информированное согласие. В последние годы популярность препарата несколько повысилась.

Фелбамат разрабатывался как аналог мепробамата — транквилизатора, широко применявшегося до появления бензодиазепинов. Фелбамат активен против припадков, вызван-

Фелбамат подвергается метаболизму первого порядка с помощью печеночной микросомальной ферментной системы. Он индуцирует печеночные микросомальные ферменты и может усиливать метаболизм других препаратов, которые служат субстратами для этих же ферментов. К числу метаболитов фелбамата относятся монокарбамат и конъюгированный фелбамат, а также несколько других соединений, образующихся в меньшем количестве. Примерно 50% абсорбированной дозы экскретируется в неизмененном виде с мочой.

Взаимодействие фелбамата с другими лекарственными препаратами может иметь важное клиническое значение. В целом он повышает сывороточную концентрацию других противосудорожных средств, особенно фенитоина, вальпроевой кислоты и барбитуратов, на 20–50%. При комбинации с карбамазепином концентрация самого карбамазепина снижается, однако уровень 10,11-эпоксида обычно увеличивается. Некоторые из этих взаимодействий возникают на уровне фермента эпоксидгидролазы, который вовлечен в метаболизм карбамазепина, 10,11-эпоксида и фенитоина. С другой стороны, фенитоин и карбамазепин усиливают метаболизм фелбамата, что приводит к снижению его сывороточного уровня на 15–30%. Фелбамат влияет и на сывороточную концентрацию некоторых других препаратов, особенно если они конкурируют за те же самые микросомальные ферменты. Особо следует отметить факт, что фелбамат замедляет метаболизм кумадина и может усилить его эффект.

Эффективность фелбамата оценивалась, главным образом, при парциальных припадках с вторичной генерализацией или без нее. Это был первый противосудорожный препарат, применявшийся для проведения предоперационной пробы — он назначался больному в конце предоперационного мониторинга (Bourgeois et al., 1993). Препарат вызывал положительный эффект у 40–45% больных с парциальными припадками. Эффективность фелбамата при парциальных припадках в сравнении с вальпроевой кислотой была продемонстрирована в исследовании, проводившемся у амбулаторных больных. В другом исследовании была показана его эффективность и при синдроме Леннокса—Гастро у больных с полиморфными (тоническими, атоническими и другими) припадками, резистентными к ранее применявшимся противосудорожным средствам. В небольших клинических испытаниях было также показано, что фелбамат может быть также полезен при абсансах и ювенильной миоклонической эпилепсии, что позволяет его считать противосудорожным препаратом широкого спектра действия.

Фелбамат выпускается в таблетках по 400 и 600 мг. Ввиду опасности серьезного токсического эффекта препарат следует назначать только после того, как другие терапевтические возможности оказались неэффективными. В зависимости от экстренности ситуации лечение начинают с дозы 300 или 600 мг 2 раза в день. В последующем дозу увеличивают на 300–600 мг каждые 1–2 недели, чаще всего до 1200 мг 3 раза в день. У некоторых больных для достижения эффекта требуются более низкие дозы, тогда как у других необходимо увеличение дозы до 4800 мг/сут или порога индивидуальной переносимости. У детей начальная доза составляет 15 мг/кг/сут, в последующем ее еженедельно увеличивают на 30–45 мг/кг/сут, максимально до 3000 мг/сут. Прием препарата вместе с пищей может уменьшить вероятность побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. У больных, принимающих фелбамат, необходимо регулярное проведение клинического анализа крови и печеночных проб.

В токсикологических исследованиях на крысах летальную дозу фелбамата определить не удалось, поскольку даже большая доза препарата не вызывала сколько-нибудь опасных осложнений. Тем не менее после введения в практику оказалось, что препарат способен вызывать у больных весьма серьезные побочные эффекты. Дозозависимые побочные явления включают дисфункцию желудочно-кишечного тракта, снижение массы тела, головную боль, инсомнию, изменения поведения у детей. Фелбамат в меньшей степени оказывает неблагоприятное влияние на когнитивные функции и общий уровень активности, чем другие противоэпилептические препараты. На самом деле он может даже улучшать обучаемость и память. В то время как для некоторых больных снижение веса может быть желательным эффектом, для других этот эффект неблагоприятен. При появлении инсомнии последний прием препарата часто приходится передвигать на дневное время. Ввиду возможности тошноты препарат приходится принимать вместе с пищей или сукральфатом. При головной боли применяют обычные анальгетики. Вероятность побочных эффектов при приеме фелбамата значительно выше при его комбинации с другими средствами, что определяется возможностью лекарственного взаимодействия.

Примерно 1500 больных были вовлечены в клинические испытания фелбамата до его выпуска на рынок, в том числе 366 человек принимали препарат в двух исследованиях, оценивавших эффективность монотерапии. В среднем в этих исследованиях больные принимали препарат примерно 1 год. 12% больных вышли из клинических испытаний из-за побочных эффектов. Более того, не было отмечено существенных отклонений в клинических анализах крови или показателях печеночных проб, за исключением немногочисленных случаев транзиторной лейкопении, тромбоцитопении или анемии. В клинических испытаниях не было отмечено ни одного случая апластической анемии. Однако на сегодняшний день зарегистрирован 31 случай апластической анемии, связанной с приемом фелбамата. Все они относятся к 1994 году. За период 1995–1997 годов производитель не проинформировал ни об одном дополнительном случае. В среднем апластическая анемия была диагностирована через 6 месяцев после начала приема фелбамата (разброс составил от 2,5 до 12 месяцев). Большинство больных, у которых развилось это осложнение, имело предшествующие иммунологические нарушения, другие имели серьезные заболевания или предшествовавшие эпизоды гематологических осложнений при приеме других противоэпилептических средств. Тем не менее, специфического прогностического фактора, предопределяющего развитие апластической анемии, найдено не было. Из 31 больного с апластической анемией 8 погибли от этого осложнения.

У 14 больных на фоне лечения фелбаматом через 0,5–10 месяцев развился тяжелый гепатотоксический эффект. Хотя большинство из этих больных одновременно принимали несколько препаратов, несколько принимали только фелбамат.

Риск апластической анемии и повреждения печени существенно ограничил применение фелбамата и почти привел к отзыву препарата с рынка. Однако многие больные и группы их поддержки считали, что он в ряде случаев был единственным эффективным и переносимым средством, и настаивали, чтобы фелбамат оставался доступным. Тем не менее, с учетом риска, пациентам перед назначением фелбамата предлагается подписать информированное согласие. Производитель рекомендует на фоне приема фелбамата регулярно проводить клинический анализ крови и печеночные пробы каждые 1–2 недели, хотя для большинства больных это неудобно. Предполагают, что риск осложнений снижается после года лечения, и, следовательно, необходимость в лабораторном контроле в последующем уменьшается. Более того, нет доказательств, что лабораторный контроль уменьшит вероятность развития апластической анемии или гепатотоксического эффекта. Тем не менее клиницист и больной должны разработать график лабораторного контроля, который бы устраивал их обоих. Больных и их родственников следует также предупредить о необходимости своевременно сообщить при появлении необычных инфекционных проявлений, кровотечений, кровоподтеков, бледности или желтухи.

Фелбамат выпускают в форме таблеток по 400 и 600 мг и суспензии для приема внутрь, содержащей 600 мг в 5 мл.

Габапентин — 1-аминометилциклогексанацетат — в США был введен в практику в 1993 году (см. рис. 14.13). Препарат является аналогом ГАМК, а его циклогексановая кольцевая структура призвана облегчить проникновение в головной мозг. Габапентин применяется в качестве вспомогательного средства при парциальных и вторично генерализованных припадках, а также при целом ряде состояний неэпилептической природы, включая болевые синдромы, биполярное расстройство, синдром беспокойных ног.

Хотя габапентин разрабатывался как аналог ГАМК, он имеет низкое сродство к ГАМК-рецепторам и ферментам, ответственным за синтез и деградацию этого нейромедиатора. Он также оказывает минимальное влияние на тормозные постсинаптические потенциалы, опосредуемые ГАМК. Предполагают, что действие габапентина связано с повышением внутриклеточной концентрации ГАМК, обусловленным влиянием на аминокислотную транспортную систему. Эта система, которая переносит крупные нейтральные аминокислоты, такие как L-фенилаланин и лейцин, обнаружена в мембранах нейронов и глиальных клеток. Механизм взаимодействия габапентина с переносчиком в тонком кишечнике и головном мозге продолжает изучаться. Участки связывания радиоактивного габапентина в головном мозге отличны от тех, с которыми взаимодействуют известные нейромедиаторы и нейромодуляторы. Наиболее высокое связывание габапентина отмечается в поверхностных слоях неокортекса, дендритных регионах гиппокампа и молекулярном слое мозжечка (Hill et al., 1993). На экспериментальных моделях отмечено, что максимальное противосудорожное действие развивается через несколько часов после внутривенного введения. Это время может требоваться для превращения габапентина в другое вещество или для достижения эффективной концентрации препарата в критически важном секторе клетки. Хотя габапентин оказывает некоторый эффект на натриевые каналы нейронов, высвобождение моноаминов и кальциевые ионные каналы в головном мозге, маловероятно, чтобы его терапевтический эффект был связан с этими механизмами. Предполагают, что габапентин способен взаимодействовать с аминокислотами цикла Кребса, влияя на количество глутамата, высвобождаемого нейронами. Считается также, что габапентин в некоторых ситуациях может оказывать и нейропротекторное действие (Rothstein et al., 1993).

На экспериментальных моделях габапентин столь же активно блокирует припадки, вызванные максимальным электрошоком, как и фенитоин. В то же время он оказывает лишь умеренный эффект при пентилентетразоловых судорогах и неэффективен на моделях абсансов у крыс и миоклонических припадков у фотосенситивных бабуинов. Габапентин повышает эпилептический порог и снижает смертность при введении грызунам N-метил, D-аспартата. Кроме того, он ослабляет эпилептические припадки, вызванные киндлинг-активацией лимбических структур у грызунов. Эти данные свидетельствуют, что габапентин должен быть наиболее эффективен при парциальных и вторично генерализованных припадках.

Хотя всасывание габапентина увеличивается с повышением дозы, доля всасываемого препарата снижается. Предполагают, что эта нелинейная закономерность обусловлена насыщением переносчика L-ароматических аминокислот в желудочно-кишечном тракте, обеспечивающего всасывание препарата. Так, увеличение дозы свыше 4800 мг/сут приводит лишь к небольшому увеличению концентрации препарата в сыворотке. Габапентин практически не связывается с сывороточными

белками и экскретируется в неизмененном виде с мочой и калом. Поскольку габапентин не подвергается метаболизму, он не вызывает торможения или индукции печеночных микросомальных ферментов. Эти особенности определяют низкий потенциал в отношении лекарственного взаимодействия, что подтверждается как фармакокинетическими исследованиями, так и клиническим опытом. Другие противоэпилептические препараты не оказывают существенного влияния на уровень габапентина в крови, и наоборот. Хотя одновременное назначение антацидов уменьшает всасывание габапентина примерно на 20%, а при назначении циметидина сывороточный уровень габапентина повышается на 10%, эти взаимодействия обычно не имеют клинической значимости. Габапентин не изменяет метаболизм эстрогенов и не ослабляет, таким образом, их контрацептивный эффект.

Период полуэлиминации габапентина варьирует от 5 до 8 часов, поэтому препарат необходимо принимать 3–4 раза в день. Уровень габапентина в крови четко не коррелирует с клинической эффективностью, хотя полагают, что терапевтическая концентрация лежит в диапазоне от 2 до 4 мкг/мл. В некоторых случаях концентрацию препарата в крови приходится увеличивать до 10 мкг/мл или порога индивидуальной переносимости.

Проведено по меньшей мере пять контролируемых исследований эффективности габапентина в дозах от 600 до 1800 мг и несколько долгосрочных исследований безопасности препарата. Примерно у 20–30% больных с припадками, резистентными к ранее назначенным препаратам, добавление габапентина дает хороший эффект, то есть приводит к снижению частоты припадков на 50% и более, по сравнению с исходным уровнем. Как показывает клинический опыт, при назначении препарата в дозе 2400–4800 мг/сут процент лиц с хорошей реакцией на препарат увеличивается при сохранении благоприятного терапевтического соотношения, однако эти данные следует подтвердить контролируемыми испытаниями. В небольших клинических испытаниях не удалось продемонстрировать эффективность габапентина при абсансах, миоклонических и атонических припадках. Хотя препарат официально не разрешен в США к применению в качестве монотерапии, завершены два исследования эффективности монотерапии габапентином. В одном из них у госпитализированных больных проводилась быстрая титрация дозы до 3600 мг/сут с применением методики предоперационного мониторингирования. Монотерапия габапентином оказалась более эффективной, по сравнению с плацебо, при парциальных и вторично генерализованных припадках. Однако при исследовании амбулаторных больных эффективность препарата показать не удалось. Предполагают, что это можно объяснить просчетами в протоколе исследования, поскольку у значительной части больных было отмечено усиление припадков на фоне отмены карбамазепина, что повлияло на показатели эффективности габапентина.

Габапентин выпускается в таблетках по 100, 300 и 400 мг. Жидкая форма для приема внутрь или парентерального применения не разработана. Производитель рекомендует в первый день лечения принять 300 мг один раз в день, на второй день — ту же дозу, но два раза в день; начиная с третьего дня препарат принимают три раза в день. Однако и более быстрое титрование дозы, например, если лечение начинают с дозы 300 мг 3 раза в день, обычно хорошо переносится. При хорошей переносимости суточную дозу можно увеличивать на 300 мг каждые 3–7 дней до достижения эффекта — как правило, до 1800 мг/сут. Тем не менее, клинический опыт показывает, что у некоторых больных эффективны более высокие дозы — 3600 мг/сут и более. Хотя контроль сывороточной концентрации препарата не помогает в подборе эффективной дозы, ее иногда определяют для оценки комплаентности больного или по другим показаниям. Диапазон терапевтических концентраций составляет от 2 до 10 мкг/мл. Добавление габапентина, как правило, не требует коррекции дозы других противоэпилептических средств, хотя они

должны быть индивидуализированы. При добавлении габапентина к другим средствам иногда наблюдаются фармакодинамические взаимодействия (например, усиление головокружения при добавлении габапентина к карбамазепину или нарастание сонливости при сочетании габапентина с большинством других противоэпилептических средств), даже если концентрация препаратов в крови не меняется. При приеме габапентина обычно нет необходимости в частом контроле за клиническим анализом крови, тем не менее, некоторые врачи считают целесообразным время от времени проводить клинические анализы крови и исследовать уровень печеночных ферментов.

Токсикологические исследования на животных показали, что габапентин хорошо переносится крысами при остром введении в дозе до 8 г/кг, а у обезьян — в дозе до 1,25 г/кг. У мышей мужского пола линии Вистар, которым вводили габапентин, отмечен рост опухолей из ацинарных клеток поджелудочной железы, которые расцениваются как гиперплазия или доброкачественное новообразование. Однако эти опухоли не влияют на смертность и, по-видимому, являются видоспецифическим осложнением. Нет данных, что у людей прием габапентина повышает риск развития рака поджелудочной железы.

Дозозависимые побочные эффекты включают сонливость, атаксию, головокружение, утомляемость. В некоторых случаях отмечаются желудочно-кишечные расстройства. В двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях больные, принимавшие габапентин, выходили из исследования не намного чаще (< 5%), чем лица, принимавшие плацебо, что указывает на прекрасную переносимость препарата.

На сегодняшний день опыт применения габапентина насчитывает примерно 450 000 пациенто-лет. Хотя имеются отдельные сообщения об идиосинкразических побочных эффектах, в том числе кожных высыпаниях и снижении численности клеток крови, серьезные аллергические реакции наблюдаются крайне редко. Степень безопасности этого препарата при беременности неизвестна. В целом по переносимости и безопасности габапентин существенно превосходит другие противоэпилептические средства.

Ламотриджин — 3,5-диамино-6-2,3-дихлофенил-1,2,4-триазин — еще один недавно появившийся противоэпилептический препарат (см. рис. 14.13). Первоначально он разрабатывался как ингибитор синтеза фолиевой кислоты, поскольку считалось, что именно с этим эффектом связано противоэпилептическое действие фенитоина и фенобарбитала. Но в настоящее время стало очевидно, что влияние на обмен фолиевой кислоты не является основным механизмом действия ламотриджина.

Ламотриджин блокирует припадки, индуцируемые максимальным электрошоком, киндлинг-активацией, а также фоточувствительные припадки у лабораторных животных. Кроме того, он оказывает действие, хотя и относительно слабое, на пентилентетразоловые припадки.

Ламотриджин блокирует длительный высокочастотный разряд нейронов таким же способом, как фенитоин и карбамазепин. Полагают, что этот эффект объясняется действием на потенциал-зависимые натриевые каналы нейронов и удлинением рефрактерного периода клетки. Ламотриджин ингибирует также высвобождение глутамата, что указывает на возможный нейропротекторный эффект ламотриджина. По-видимому, он не влияет на хлорные каналы, а также на ГАМКергические, дофаминергические, норадренергические, мускариновые и аденозиновые системы в головном мозге.

Ламотриджин хорошо всасывается при приеме внутрь (как при приеме с пищей, так и без нее). Его биодоступность близка к 100%. Концентрация в сыворотке достигает пика через 2–3 ч после приема препарата. Ламотриджин на 55% связывается с сывороточными белками. Объем его распределения составляет 0,9–1,3 л/кг. Ламотриджин

метаболизируется в печени, главным образом путем конъюгации с глюкуроновой кислотой. Его основной метаболит — 2-N-конъюгат глюкуроновой кислоты — экскретируется с мочой. Элиминация ламотриджина имеет линейный характер по отношению к дозе, что соответствует кинетике первого порядка.

Хотя ламотриджин оказывает только минимальный эффект на уровень других противоэпилептических средств в сыворотке, средства, усиливающие или тормозящие активность печеночных ферментов, могут существенно влиять на метаболизм препарата. Так, при монотерапии период полуэлиминации ламотриджина составляет 24 ч, но при одновременном приеме с препаратами, индуцирующими печеночные ферменты (например, фенитоином, карбамазепином и фенobarбиталом), период полуэлиминации снижается до 12 часов. Напротив, вальпроевая кислота — ингибитор печеночной микросомальной ферментной системы — удлиняет период полуэлиминации ламотриджина до 60 часов. Таким образом, кратность приема ламотриджина в течение суток зависит от тех препаратов, с которыми его комбинируют. Хотя ламотриджин индуцирует свой собственный метаболизм, остается неясным, имеет ли это клиническое значение.

В США ламотриджин был введен в клиническую практику в 1994 г., но в других странах он применялся и ранее. Клинические испытания в США подтвердили эффективность ламотриджина в качестве вспомогательного средства при парциальных и вторично генерализованных припадках. В трех крупных исследованиях отмечено более чем 50% снижение частоты припадков по сравнению с исходным уровнем у 20–30% больных. В среднем на фоне приема препарата в дозе 300–500 мг/сут частота припадков снижалась на 25–35%. В нескольких недавних клинических испытаниях показано, что ламотриджин может применяться и в качестве монотерапии. Небольшие клинические исследования и клинический опыт свидетельствуют о том, что он может быть эффективным не только при парциальных и вторично генерализованных припадках, но при абсансах, миоклонических, атонических и полиморфных припадках. Клиническое исследование показало также, что ламотриджин эффективен при синдроме Леннокса—Гасто. Хотя препарат в основном применяется при парциальных и вторично генерализованных припадках, некоторые клиницисты считают его полезной альтернативой при резистентных к обычной терапии первично генерализованных припадках. Имеются отдельные сообщения о применении препарата при неэпилептических расстройствах, в том числе при хронических болевых синдромах, биполярном расстройстве, расстройствах движения, нейродегенеративных заболеваниях. Однако формально эффективность и безопасность ламотриджина при этих состояниях не доказана.

Ламотриджин выпускается в таблетках по 25, 100, 150 и 200 мг. При монотерапии эффективная доза обычно составляет 300–500 мг/сут. При сочетании с вальпроевой кислотой, которая может удваивать концентрацию препарата в сыворотке, при выборе дозы следует придерживаться нижней границы указанного диапазона. Тем не менее, до сих пор четко не определена верхняя граница диапазона доз. В некоторых случаях его назначают в дозе 1 г/сут и даже выше. Хотя уровень препарата в сыворотке плохо коррелирует с терапевтическим или токсическим эффектом, опыт показывает, что ее следует поддерживать в диапазоне от 2 до 10 мкг/мл (по другим данным — от 2 до 20 мкг/мл).

Лечение ламотриджином следует начинать постепенно, чтобы избежать кожных высыпаний. Производитель рекомендует у пациентов старше 16 лет начинать лечение с дозы 50 мг ежедневно, через 2 недели дозу увеличивают до 100 мг/сут. Эту дозу также сохраняют 2 недели, после чего увеличивают на 100 мг каждые 1–2 недели до необходи-

мого уровня. При слишком быстром титровании могут возникать кожные высыпания. При более медленном титровании лечение начинают с дозы 25 мг, которую принимают в течение 1 недели, а затем дозу увеличивают на 25 мг каждую неделю до достижения 100–200 мг/сут. После этого переходят на таблетки по 100 мг и далее увеличивают дозу на 100 мг/сут каждые 2 недели до достижения желаемого клинического эффекта. Если больной принимает одновременно вальпроевую кислоту, то лечение ламотриджином начинают с дозы 25 мг через день, через 2 недели переходят на ежедневный прием 25 мг, а еще через 2 недели приступают к дальнейшему наращиванию дозы на 25–50 мг каждые 1–2 недели до достижения клинического эффекта. На период титрования дозы ламотриджина прием других противоэпилептических средств обычно продолжают в той же дозе, и лишь после того, как доза ламотриджина достигнет нижней границы диапазона эффективных доз (200–300 мг/сут), приступают к коррекции дозы или отмене другого средства. При монотерапии и в комбинации с вальпроевой кислотой ламотриджин может назначаться один раз в день. При комбинации с фенитоином, фенобарбиталом, карбамазепином, фелбаматом и другими препаратами, индуцирующими печеночные микросомальные ферменты, ламотриджин назначают дважды в день.

Основная побочная реакция при приеме ламотриджина — кожные высыпания, которые могут принимать форму простой кореподобной или макулопапулярной сыпи либо более распространенного и тяжелого поражения по типу мультиформной эритемы, синдрома Стивенса—Джонсона или токсического эпидермального некролиза. В контролируемых клинических испытаниях частота кожных осложнений у взрослых составила 10% (в группе, принимавшей плацебо, — 5%). Следует заметить, что этот показатель соответствует величине, полученной в некоторых клинических испытаниях карбамазепина и фенитоина. Недавно было сделано предупреждение о возможности серьезных кожных осложнений у детей, поскольку они могут быть более чувствительными к действию ламотриджина. Это может выражаться в развитии синдрома Стивенса—Джонсона или токсического эпидермального некролиза. В нескольких небольших клинических испытаниях частота серьезных кожных осложнений достигала 1 случая на 40 детей, а в целом по группе — 1 на 200. Следовательно, перед назначением препарата у лиц младше 16 лет больных и их родственников следует предупредить о возможности кожных высыпаний, получив у них информированное согласие на использование препарата. Риск высыпаний увеличивается при приеме ламотриджина в комбинации с вальпроевой кислотой. У взрослых вероятность развития высыпаний зависит от скорости наращивания дозы, иногда они исчезают при снижении дозы и последующем более медленном титровании дозы.

Основные дозозависимые токсические эффекты ламотриджина связаны с дисфункцией ЦНС и включают атаксию, нарушение аккомодации, головокружение, спутанность сознания и утомляемость. Иногда отмечают также тошнота и рвота. В исследованиях, оценивавших эффективность добавления ламотриджина к ранее принимаемым противоэпилептическим средствам, у 10% лиц препарат пришлось отменить (при присоединении плацебо этот показатель составил 8%). При исследовании монотерапии в Европе отмечена хорошая переносимость препарата, единственным относительно частым существенным побочным эффектом были кожные высыпания. Гематологические и гепатотоксические осложнения при приеме ламотриджина наблюдаются редко. К другим побочным эффектам, обычно встречающимся редко, относятся делирий, бред, хореоатетоз, изменения либидо и сексуальных функций, парадоксальное увеличение частоты припадков. В токсикологических исследованиях ламотриджин вызывал нарушения сердечного ритма у собак, по-видимому, объясняющиеся действием N-2-метилконъюгата, который у человека не образуется. Хотя имеются отдельные сообщения о случаях нарушения сердечного ритма и у людей, частота проявления этого осложнения невысока.

Ламотриджин выпускается в таблетках по 25, 100, 150 и 200 мг и жевательных таблетках по 5 и 25 мг. Препарат не выпускается в растворе. Хотя в США ламотриджин официально не

разрешен к применению у лиц младше 16 лет (за исключением случаев синдрома Леннокса—Гастро), в других странах он применяется и в этой возрастной группе. У детей, принимающих индукторы печеночных ферментов без вальпроевой кислоты, лечение ламотриджином следует начинать с дозы 2 мг/кг/сут. Через две недели ее повышают до 5 мг/кг/сут, а еще через две недели приступают к наращиванию дозы на 2—3 мг/кг/сут каждые 1—2 недели до достижения клинического эффекта. Поддерживающая доза обычно варьирует от 5 до 15 мг/кг/сут. При монотерапии рекомендуют в течение первых двух недель принимать 0,5 мг/кг/сут, затем в течение еще двух недель — 1 мг/кг/сут, после чего дозу постепенно повышают до 2—10 мг/кг/сут. При сочетании с вальпроевой кислотой лечение ламотриджином у детей следует начинать с дозы 0,2 мг/кг/сут (две недели), затем дозу увеличивают до 0,5 мг/кг/сут, которую также назначают на две недели, после чего дозу повышают на 0,5—1 мг/кг/сут каждые 1—2 недели до достижения клинического эффекта. Поддерживающая доза обычно составляет от 1 до 15 мг/кг/сут. Суточную дозу, как правило, дробят на два приема.

Топирамат — 2,3:4,5-бис-О- (1-метилэтилиден) -бета-D-фруктопиразона сульфамат — существенно отличается по химической структуре от других противоэпилептических средств (см. рис. 14.13). Он разработан Фармацевтическим исследовательским институтом R. W. Johnson в сотрудничестве с отделом эпилепсии Национального института здоровья (США). Топирамат применяется при парциальных и вторично генерализованных припадках, но потенциально полезен при более широком спектре припадков. В некоторых случаях его применение может быть ограничено в связи с возможностью неблагоприятного влияния на когнитивные функции.

Топирамат активен в отношении припадков, индуцируемых максимальным электрошоком у крыс, и в меньшей степени в отношении судорог, вызываемых пентилентетразолом, бикикуллином или пикротоксином. Хотя топирамат тормозит карбоангидразу, по-видимому, этот эффект не является основным в механизме его противоэпилептического действия. Более важное значение имеет его способность повышать опосредуемое стимуляцией ГАМК-рецепторов входение ионов хлора в клетку и блокировать АМРА-подтип глутаматных рецепторов в мозге.

Топирамат хорошо всасывается после приема внутрь (как с пищей, так и без нее). Максимальная концентрация в сыворотке достигается через 2—4 ч после приема. Примерно 15% препарата связывается с сывороточными белками. Лишь небольшое количество топирамата метаболизируется в печени, тогда как примерно 80% препарата выделяется в неизменном виде с мочой. Поскольку период полуэлиминации составляет 18—24 ч, препарат необходимо принимать два раза в день. Диапазон терапевтических концентраций препарата в крови пока не установлен. Фенитоин и карбамазепин увеличивают клиренс препарата и, следовательно, снижают его концентрацию в сыворотке. В свою очередь, топирамат увеличивает концентрацию фенитоина и карбамазепина примерно на 20%, но снижает уровень эстрогенов в крови.

Топирамат исследовался, главным образом, как препарат для лечения парциальных и вторично генерализованных припадков. Проведены три многоцентровых двойных слепых контролируемых исследования с добавлением топирамата к назначенным ранее противоэпилептическим средствам и гибким дозированием от 20 до 1000 мг/сут. В других исследованиях топирамат испытывался в дозах до 1600 мг/сут. Результаты показывают, что эффективность препарата не намного увеличивается при увеличении дозы свыше 400 мг/сут (Tassiari et al., 1996), в отличие от габапентина и ламотриджина, которые испытывались в дозах, существенно более низких, чем те, что считаются оптимальными в клинической практике. В дозах выше 400 мг/сут топирамат

может вызывать серьезные побочные эффекты, такие как спутанность сознания или замедленность речи, но эффективность при этом дополнительно не увеличивается. Из этого правила, разумеется, возможны исключения.

Небольшие клинические испытания и отдельные клинические наблюдения показывают, что топирамат имеет широкий спектр противоэпилептической активности и может быть эффективен при абсансах, атонических, миоклонических и тонических припадках. Однако эффективность препарата при этих вариантах эпилепсии должна быть доказана в контролируемых клинических испытаниях. В последние годы показано, что топирамат может быть эффективен у детей с инфантильными спазмами и синдромом Леннокса—Гастро, резистентных к другим противоэпилептическим средствам.

Производитель рекомендует начинать лечение топираматом с дозы 50 мг 2 раза в день. Тем не менее многие клиницисты полагают, что слишком быстрое увеличение дозы чревато развитием когнитивных нарушений. В связи с этим лечение чаще начинают с дозы 25 мг/сут, после чего суточную дозу увеличивают каждые 1–2 недели на 25 мг. У некоторых взрослых препарат оказывает лечебное действие в дозе 100 мг/сут, но чаще он эффективен в дозах от 200 до 400 мг/сут. Суточную дозу следует делить на 2 приема. При этих условиях примерно 40–50% больных с резистентными к лечению припадками отмечают более чем 50% урежение частоты припадков по сравнению с исходным уровнем. Предполагается, что топирамат может быть эффективным и в качестве монотерапии, однако клинические испытания, исследующие такую возможность, пока не завершены.

Побочные эффекты топирамата связаны, главным образом, с его действием на ЦНС. Они включают спутанность сознания, сонливость, атаксию, головокружение и головную боль. Риск побочных эффектов выше при применении нескольких лекарственных средств и быстром титровании дозы. Частота развития когнитивных нарушений при приеме топирамата достигает 30%. Они заключаются в замедленности мышления и речи, снижении памяти, нарушении понимания речи, дезориентации и других симптомах. Эти симптомы могут уменьшиться со временем или при снижении дозы.

Имеются отдельные сообщения о желудочно-кишечной дисфункции, кожных высыпаниях, мочекаменной болезни и серьезных психиатрических осложнениях, связанных с приемом топирамата. Топирамат не может считаться препаратом, безопасным при беременности. Показано, что он может вызывать некоторые пороки развития плода у лабораторных животных.

Топирамат выпускается в таблетках по 25, 100 и 200 мг. В растворе препарат не производится.

Бензодиазепины. К бензодиазепинам, наиболее часто применяемым при лечении эпилептических припадков, относятся диазепам, клоназепам, лоразепам, клоразепат. Достоинством этих препаратов является быстрое действие, не требующее введения нагрузочных (ударных) доз. Препараты диазепама и лоразепама для парентерального (внутривенного) введения являются средствами выбора при эпилептическом статусе. Бензодиазепины обычно не применяются для длительной противоэпилептической терапии, поскольку их эффективность снижается через несколько недель приема, что требует увеличения дозы для поддержания эффекта. Тем не менее, к длительному приему бензодиазепинов иногда приходится прибегать при атонических, миоклонических или резистентных к другим методам лечения припадках, когда не остается альтернатив. Бустерное введение бензодиазепинов в течение 1–2 дней бывает полезным в период резкого учащения приступов. Этот подход применяется и в тех случаях, когда известно,

что после одного припадка может быстро возникнуть второй припадок либо во время менструаций. Обычно в качестве противоэпилептического препарата диазепам назначают в дозе 2–5 мг каждые 4–6 часов. Клоназепам обычно принимают по 0,5–2 мг внутрь 3 раза в день. Лоразепам можно вводить по 0,5–1,0 мг, при необходимости повторно, до купирования припадков. При этом суточная доза может достигать 4 мг/сут.

Тиагабин. Сравнительно недавно получил в США официальный статус препарата для лечения парциальных и вторично генерализованных припадков и по профилю действия близок к фенитоину, карбамазепину и габапентину. При абсансах и миоклонических припадках этот препарат, по-видимому, неэффективен. Примерно 20–30% больных, резистентных к другим противоэпилептическим средствам, реагируют на тиагабин. Препарат хорошо переносится. Есть лишь единичные сообщения о развитии сонливости, нарушении мышления и головокружениях. Имеются также сообщения о случаях учащения припадков в связи с приемом тиагабина и немногочисленных серьезных психиатрических осложнениях, однако неясно, связаны ли эти явления с приемом тиагабина или объясняются тяжестью основного заболевания. Короткий период полуэлиминации требует назначения препарата 3–4 раза в день. Лечение начинают с дозы 4 мг/сут. Затем ее увеличивают еженедельно на 4–8 мг до достижения эффекта, максимально до 56 мг/сут.

ВИГАБАТРИН

Хотя вигабатрин, являющийся структурным аналогом ГАМК, применяется в европейских странах с 1989 г., только в 1997 г. он получил разрешение FDA на применение в США. Вигабатрин, по-видимому, наиболее эффективен при парциальных и вторично генерализованных припадках, но часто применяется и при некоторых других эпилептических синдромах: например, у детей с инфантильными спазмами, которые не удается контролировать с помощью других препаратов. Чаще всего вигабатрин назначают как дополнительный препарат у больных с резистентными парциальными припадками; при этом он оказывается эффективным у 40–50% таких больных. В целом, он лучше переносится, чем многие другие противоэпилептические средства.

Побочные эффекты вигабатрина включают головокружение, шаткость при ходьбе, сонливость, нарушение мышления и памяти, хотя в целом побочные эффекты менее выражены, чем у многих других, более традиционных препаратов. У небольшой части больных развиваются депрессия и другие серьезные психиатрические осложнения, регрессирующие при отмене препарата. У части больных, принимающих вигабатрин, возникают дефекты полей зрения, возможно, вызванные повреждением зрительных нервов или сетчатки, которые могут быть необратимыми. Регистрация препарата в США была отсрочена в связи с данными токсикологических исследований на животных, показывающими, что препарат вызывает отек миелина в головном мозге. Хотя это проявление отмечено при введении препарата в высокой дозе крысам и собакам и, возможно, обезьянам, развития аналогичного осложнения у человека не отмечено. Данный эффект обратим и выявляется при магнитно-резонансной томографии и исследовании вызванных потенциалов. Опыт клинического применения препарата исчисляется более чем 200 000 пациенто-годами, однако случаев повреждения миелина зарегистрировано не было. Лечение начинают с дозы 500 мг 2 раза в день, затем ее на протяжении нескольких недель увеличивают до достижения эффекта. В большинстве случаев эффективная доза составляет 2000–3000 мг/сут (в 2 приема).

ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ

В настоящее время проводят клинические испытания еще нескольких противоэпилептических средств, в том числе зонисамида, ремацемида, UCS LO59, лосигамона, прегабалина, руфинамида, ганаксалона, стирипентола. Маловероятно, что все эти препараты будут введены в широкую практику, поскольку для этого любой новый препарат должен продемонстрировать очевидные преимущества в эффективности, безопасности, переносимости, удобстве применения, стоимости перед ныне применяющимися средствами.

Хотя ни один из недавно появившихся препаратов не имеет значительных преимуществ перед более традиционными средствами, у больных с эпилепсией в настоящее время имеются более широкие возможности выбора лекарственной терапии, чем это было еще 5–10 лет назад. По мере обогащения опыта клинического применения этих препаратов, будут разработаны более безопасные и эффективные схемы лечения эпилепсии.

ДРУГИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Нейрохирургическое лечение

Противоэпилептические средства эффективны у 70–80% больных. У остальных при применении лекарственных средств не удается добиться хорошего контроля над припадками либо возникают неприемлемые побочные эффекты. Критерии хорошего контроля над припадками весьма расплывчаты. Во многих штатах США больной не может получить лицензию на вождение автомобиля, если у него отмечался хотя бы один припадок за последние 12 месяцев. Следовательно, критерием хорошего контроля припадков может служить их отсутствие в течение 1 года. Однако приемлемый уровень контроля часто устанавливается слишком низко: например, многие врачи полагают, что допустимо возникновение 1–2 припадков за месяц или несколько месяцев. Тем не менее даже один припадок может оказывать существенное влияние на качество жизни человека с эпилепсией. В связи с этим задача специалистов по эпилепсии — сформировать у лечащих врачей и пациентов стремление к лучшему контролю над припадками, а не только к приспособлению и принятию ограничений, связанных с эпизодическими припадками.

Те больные с эпилепсией, у которых не удается контролировать припадки с помощью противоэпилептических средств, могут рассматриваться как кандидаты для проведения хирургического лечения. Установлено, что в США примерно 100 000 больных с эпилепсией могут претендовать на хирургическое лечение. Поскольку ежегодно в США выполняется лишь несколько тысяч операций, возможности оперативного лечения эпилепсии не используются в полной мере. Хотя высокая стоимость операции, которая может достигать 50 000 долларов США, может остудить энтузиазм в отношении этого метода лечения, экономический анализ показывает, что после успешной операции затраты на нее окупаются в течение 5–10 лет. Если человек возвращается к работе и может вести нормальный образ жизни, затраты окупаются еще быстрее. Хотя оперативное лечение эпилепсии является вспомогательным методом, у некоторых больных, это, по-видимому, наиболее эффективный путь к полному устранению припадков.

Условием успеха оперативного лечения эпилепсии является точное определение локализации эпилептического очага. Операция обычно позволяет устранить при-

падки, возникающие в левой или правой медиальных височных структурах, включая миндалину, гиппокамп и парагиппокамповую кору. При двусторонних височных припадках оперативное лечение невозможно, поскольку двусторонняя височная лобэктомия приводит к тяжелому нарушению памяти с дефектом как запоминания, так и воспроизведения. При оперативном лечении пути распространения эпилептической активности не имеют решающего значения. Мишенью для операции является зона, генерирующая эпилептическую активность, — эпилептический очаг. Вторично генерализованные тонико-клонические припадки удается устранить только в том случае, если будет удален очаг, в котором они зарождаются.

Височная доля чаще всего служит мишенью для операции при эпилепсии. Хотя при эпилепсии возможны успешные операции и на других долях больших полушарий, мишени и объем экстратемпоральных операций четко не определены. Исключение составляют операции по удалению образований, вызывающих эпилептические припадки, таких как кавернозная ангиома, артериовенозные мальформации, посттравматические рубцы, опухоли мозга, абсцессы или участки дисплазии мозга.

Прежде чем рассматривать возможность операции на височной доле, важно исключить состояния, имитирующие эпилепсию, например, психогенные припадки. В этом отношении важное значение имеет ЭЭГ, которая может помочь в локализации эпилептического очага. Хотя межприступные пики могут указывать на локализацию очага, они не столь важны, как электрическая активность, зарегистрированная в начале припадка. По этой причине больным, которым планируется оперативное лечение, обычно проводится видеоэлектроэнцефалографический мониторинг в стационарных условиях — с тем, чтобы зафиксировать несколько типичных припадков (обычно на этот период противоэпилептические препараты отменяют). Прогноз оперативного лечения наиболее благоприятен в том случае, когда все припадки возникают в одном и том же очаге в передней или средней части одной из височных долей.

Другая важная часть предоперационного обследования — МРТ, которая проводится с тем, чтобы исключить заболевания, которые могут являться причиной припадков, а также для выявления мезотемпорального склероза. Хотя мезотемпоральный склероз не всегда можно выявить с помощью МРТ, наличие его признаков является весомым аргументом в пользу того, что именно височная доля является источником эпилептических припадков.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) основывается на измерении утилизации глюкозы в мозге. Вначале больному внутривенно вводят ^{11}C -флуордезоксиглюкозу, которая накапливается в мозговых клетках. Позитронный изотоп распадается в каждой точке мозга, куда проник радиофармпрепарат. Томографическая методика используется для получения картины распределения радиоактивной глюкозы. Примерно у 65% больных с эпилептическим очагом в височной доле в межприступном периоде в ней накапливается меньше глюкозы, чем на противоположной стороне. Если ПЭТ выполняется во время парциального припадка, то эпилептический очаг поглощает намного больше глюкозы, чем аналогичная зона мозга с противоположной стороны.

Нейропсихологическое исследование проводится с целью выявления нарушений в вербальной сфере, обычно отражающих поражение доминантного (чаще всего левого) полушария, или способности к распознаванию картин, лиц и форм, что обычно отражает повреждение правого полушария. Исследование личностных особенностей также бывает полезным и позволяет диагностировать депрессию, которая очень рас-

пространена в данной группе больных. Послеоперационная психосоциальная реабилитация имеет решающее значение в общем успехе лечения, поскольку его цель, помимо ослабления припадков, заключается также в повышении качества жизни.

Тест Вада, называемый также интракаротидным амобарбиталовым тестом, выполняется для того, чтобы локализовать функцию речи и памяти у больных с эпилепсией, которым планируется оперативное лечение. Функция одного из больших полушарий выключается путем введения в сонную артерию амобарбитала. Через 5–15 мин после введения препарата проверяют речевые и мнестические функции. В принципе операция может быть выполнена и на височной доле доминантного (в отношении речевой функции) полушария, но при этом к удалению неокортекса следует подходить гораздо более бережно, чем при вмешательстве на субдоминантном полушарии. Глобальная амнезия после инъекции в одну из сонных артерий — опасный сигнал, свидетельствующий о возможности тяжелых нарушений памяти после операции.

У части больных, несмотря на то, что у них показано оперативное лечение, не удается четко локализовать эпилептический очаг с помощью поверхностных электродов даже при ЭЭГ-мониторинге. В этих случаях показана инвазивная процедура с имплантацией электродов в те участки мозга, которые, предположительно, генерируют эпилептическую активность, либо помещение специальных электродов в виде решетки или полосок непосредственно на поверхность мозга. С помощью этих электродов можно также проводить электростимуляцию отдельных участков мозга с тем, чтобы определить их функцию. Эта почти героическая процедура применяется в тех случаях, когда эпилептический очаг расположен в тесной близости от речевых или сенсомоторных зон и его границы необходимо определить с исключительной точностью. Электроды обычно оставляют на 1 неделю, а затем их удаляют во время операции. Только у небольшого числа больных эпилепсией приходится прибегать к помощи электродной решетки, помещаемой на поверхность мозга, но примерно у 10–40% больных необходимы те или иные инвазивные методы регистрации электрической активности мозга.

Оперативное лечение эпилепсии оказывается успешным примерно в 75% случаев. При этом возможно полное излечение больного с отменой противоэпилептических средств, обычно в течение 1 года. Однако некоторые больные предпочитают продолжать прием противоэпилептических препаратов. У других, несмотря на отсутствие припадков, может сохраняться потребность в некоторых лекарственных препаратах. Тем не менее успех хирургического вмешательства не всегда абсолютен. У некоторых больных эпизодически могут повторяться ауры (простые парциальные припадки) или, реже, более развернутые припадки. Примерно у 25% больных операция оказывается неэффективной, обычно в силу того, что во время нее не удалось полностью удалить эпилептический очаг, либо из-за мультифокальности припадков.

Помимо парциальной височной лобэктомии, проводят, хотя и существенно реже, другие оперативные вмешательства. Резекция мозолистого тела (коллозотомия, широко известная как операция по «расщеплению мозга») заключается в пересечении основного пучка волокон, соединяющего правое и левое полушария. Эта операция почти никогда не приводит к устранению припадков, но может замедлять начало припадков и предотвращать их быструю генерализацию, давая больному возможность защититься от возможных последствий припадка. Коллозотомия, следовательно, проводится в основном для того, чтобы избежать повреждений во время припадков, а не для их устранения.

Гемисферэктомия заключается в удалении большей части одного из больших полушарий. Эта радикальная процедура выполняется у лиц (обычно детей) с тяжелым повреждением полушария или энцефалитом Расмуссена, при котором локальное повреждение полушария прогрессирует в течение ряда лет. Хотя после операции у ребенка возникает гемипарез, в последующем, как правило, происходит хорошее восстановление функции, если операция выполнена в возрасте до 10 лет. У таких детей обычно сохраняются лишь некоторая неловкость руки и легкая хромота.

Оперативное лечение показано у больных, диагностика эпилепсии у которых не вызывает сомнений, припадки имеют фокальный характер, а эпилептический очаг предположительно расположен в одной из височных долей. Больной должен иметь соответствующую мотивацию к проведению операции. Ее выполняют лишь в тех случаях, когда уменьшение припадков может привести к существенному изменению образа жизни. В то же время больных следует проинформировать о возможности серьезных осложнений, которые наблюдаются примерно в 2% случаев. К оперативному лечению прибегают лишь в тех случаях, когда медикаментозная терапия неэффективна. Однако критерии неэффективности медикаментозной терапии меняются по мере расширения спектра противоэпилептических средств. Ранее, если у больного не удавалось контролировать припадки с помощью фенитоина, фенобарбитала и карбамазепина, он рассматривался как кандидат для оперативного вмешательства. С появлением целой группы новых препаратов возникает вопрос: следует ли направлять больного на операцию лишь после того, как ему будет проведено пробное лечение всеми этими препаратами. Поскольку это может занять 5–10 лет, вряд ли целесообразно оттягивать срок проведения операции на это время. На практике большинству больных со сложными парциальными припадками, которые не реагируют на карбамазепин или фенитоин, можно помочь добавлением одного из новых препаратов, хотя это далеко не всегда приводит к полному избавлению от припадков. Большинство эпилептологов в настоящее время рекомендуют пробовать только один или два из новых препаратов, прежде чем направлять больного на оперативное вмешательство.

Кетогенная диета

В начале XX века было замечено, что припадки уменьшаются во время голодания. Кетогенная диета предназначена для имитации биохимических изменений, возникающих в состоянии голодания. Она предусматривает лишение мозга углеводов за счет их низкого содержания в потребляемых продуктах питания при высоком содержании в них липидов и белков. В результате возникающих при этом биохимических изменений мозг становится более резистентным к припадкам. Хотя эффект кетогенной диеты, достигнутый в ряде случаев, широко разрекламирован, у большинства больных она не приводит к улучшению. Исследования показывают, что кетогенная диета более эффективна у детей до 12 лет с приступами падения (атоническими или тоническими припадками) и менее эффективна после пубертата. Частичное следование диете не приносит эффекта — для достижения успеха необходимо строго придерживаться всех ее требований. Безопасность долговременной диеты не установлена. Она может приводить к повышению уровня триглицеридов и холестерина в крови, тормозить рост, приводить к декальцификации костей. В некоторых случаях при хорошем эффекте диету можно отменить через 2 года. Диету можно сочетать с приемом противоэпилептических средств, но можно использовать и как единственный метод лечения. Проведение диеты под контролем опытного медицинского персонала — обязательное условие применения этого метода лечения.

Биологическая обратная связь для лечения эпилептических припадков

Неоднократно предпринимались попытки использовать различные варианты биологической обратной связи для лечения эпилептических припадков. В наиболее простой форме применяются специальные аппараты, помогающие больным контролировать напряжение мышц или температуру тела, что может быть полезно у части больных с эпилепсией. Другая форма биологической обратной связи основана на использовании ЭЭГ, с тем чтобы обучить больных изменять некоторые характеристики своей ЭЭГ. Хотя методы биологической обратной связи безвредны, ее эффективность не доказана в контролируемых клинических испытаниях.

ЛИТЕРАТУРА

- Anonymous: Treatment of convulsive status epilepticus: recommendation of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *J.A.M.A.* 1993; 270: 854–859.
- Bourgeois B., Leppick I.E., Sackellaris J.C. et al. Felbamate: a double-blind controlled trial in patients undergoing presurgical evaluation of partial seizures. *Neurology*. 1993; 43: 693–696.
- Carraz G., Farr R., Chateau R., Bonnin J. First clinical trials of the antiepileptic activity of N-di-propylacetic acid. *Ann. Med. Psychol.* (Paris) 1964; 122: 577–584.
- Dodrill C.B., Troupin A.S. Neuropsychological effects of carbamazepine and phenytoin: a reanalysis. *Neurology*. 1991; 41: 141–143.
- Dreifuss F.E., Santilli N., Langer D.H. et al. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology*. 1987; 37: 379–385.
- Farwell J.R., Lee Y.J., Hirtz D.G. et al. Phenobarbital for febrile seizures-effects on intelligence and on seizure recurrence. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 364–369.
- Hauser W.A., Annegers J.F., Rocca W.A. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin. Proc.* 1996; 71: 576–86.
- Hill D.R., Suman-Chauhan N., Woodruff G.N. Localization of [^3H] gabapentin to a novel site in rat brain: autoradiographic studies. *Eur. J. Pharm.* 1993; 244: 303–309.
- Levy R.H., Mattson R.H., Meldrum B.S. (eds). *Antiepileptic Drugs*. 4th ed. New York, Raven Press, 1995. pp. 1–1120.
- Loiseau P., Duche B. Carbamazepine: clinical use, in Levy R.H., Mattson R.H., Meldrum B.S. (eds). *Antiepileptic Drugs*. 4th ed. New York, Raven Press, 1995. pp. 555–566.
- Macdonald R.L., McLean M.J. Cellular basis of barbiturate and phenytoin anticonvulsant drug action. *Epilepsia*. 1982; 23: 57–18.
- Mattson R., Cramer J., Collins J. et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313:145–151.
- McLean M.J., Macdonald R.L. Carbamazepine and 10, 11-epoxy-carbamazepine produced use-and voltage-dependent limitation of rapidly firing action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1986; 238: 727–738.
- Piredda S., Pavlick M., Gale K. Anticonvulsant effects of GABA elevation in the deep prepiriform cortex. *Epilepsy Res.* 1987; 1: 102–106.
- Rothstein J.D., Jin L., Dykes-Hoberg M., Kuncel R.W. Chronic inhibition of glutamate uptake produces a model of slow neurotoxicity. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1993; 90: 6591–6595.
- Tassinari C.A., Michelucci R., Chauvel P. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 1996; 37: 763–68.

ИНСУЛЬТ

Дж. Дж. Ворнов

Остро развивающиеся неврологические синдромы, вызванные нарушением мозгового кровообращения, в частности ишемией головного мозга, обозначаются как инсульт. При внезапной закупорке церебральной артерии, снабжающей кровью участок головного мозга, функция пораженной области мозга немедленно утрачивается. Если окклюзия сохраняется определенное время, ткань мозга подвергается некрозу с развитием инфаркта мозга, что может привести к необратимой утрате функций. В связи с этим цель лечения заключается в восстановлении кровоснабжения (реперфузии) пораженной зоны, ограничении объема повреждения путем повышения резистентности мозга к ишемии и предотвращении последующей артериальной окклюзии. Хотя достижение этих целей связано с целым рядом трудностей, в последнее время наметился прогресс в разработке эффективных методов лечения. В данной главе рассматриваются лекарственные средства, предупреждающие ишемический инсульт и ограничивающие связанное с ним повреждение мозговой ткани.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инсульт — широкий термин, включающий целый ряд состояний, характеризующихся внезапным расстройством функции мозга вследствие нарушения мозгового кровообращения. Для описания состояния, возникающего вслед за окклюзией мозгового сосуда, целесообразно использовать термин «церебральная ишемия». Тромбоз вен также может привести к ишемии, но наблюдается реже, чем окклюзия артерии. В данной главе не рассматриваются внутричерепные кровоизлияния (в том числе субарахноидальное и внутримозговое кровоизлияния), которые также принято считать разновидностями инсульта.

Инсульт характеризуется существенной утратой неврологических функций, которая развивается в течение нескольких минут или часов. Иногда симптоматика инсульта прогрессирует ступенеобразно на протяжении более длительного промежутка времени, иногда нескольких дней. Со временем может происходить расширение зоны ишемии в мозге, в результате первоначально легкие неврологические симптомы могут нарастать в течение последующих часов или дней.

Ключевой признак, позволяющий диагностировать церебральную ишемию, — острый неврологический дефицит, связанный с выпадением функции участка мозга,

который снабжается кровью определенной церебральной артерией. Хотя диагностика этиологии инсульта и идентификация факторов риска имеют важное значение, в первую очередь следует идентифицировать пораженный сосуд.

Обычно при ишемическом повреждении неврологические симптомы максимально выражены вскоре после начала заболевания (если нет тенденции к прогрессированию), а в последующем происходит восстановление нарушенной функции. Наиболее быстрое восстановление наблюдается в первые несколько дней после инсульта и иногда может привести к практически полному восстановлению функции. Хотя после первой недели восстановление замедляется, оно по-прежнему может быть значительным и продолжается на протяжении нескольких месяцев (иногда лет) после инсульта. Хотя больные и их родственники часто бывают напуганы утратой возможности передвигаться, говорить, совершать движения конечностями, важно проинформировать их, что со временем обычно наблюдается улучшение, и обнадежить перспективой возможного постепенного восстановления.

У многих больных через несколько часов или дней после инсульта происходит полное восстановление, поскольку артериальная окклюзия зачастую бывает лишь временной. Если неврологические симптомы сохраняются менее 24 часов, эпизод квалифицируется как *транзиторная ишемическая атака (ТИА)*. Если симптомы сохраняются дольше, но в последующем полностью регрессируют, диагностируют «обратимый ишемический неврологический дефицит». Эти термины широко используются для классификации пациентов в научных исследованиях. Риск рецидива одинаков как при временной, так и при стойкой артериальной окклюзии, поскольку решающее значение имеет основной патологический процесс, который приводит к артериальной окклюзии.

Начальные симптомы инсульта

У большинства больных с ишемическим инсультом развивается выпадение двигательных или чувствительных функций, которое часто ограничивается только одной стороной тела. Нарушение движений может характеризоваться истинной слабостью (парезом) или утратой координации (атаксией). Часто больные характеризуют двигательные симптомы как «неловкость» или «тяжесть». Хотя при инсульте может пострадать любая сенсорная система, чаще всего поражаются соматосенсорные и зрительные функции, тогда как вкус, обоняние и слух обычно остаются сохраненными.

В то время как остро развивающиеся очаговые симптомы являются характерным проявлением ишемического инсульта, общемозговые симптомы обычной не свойственны фокальной ишемии. В связи с этим для того, чтобы диагностировать инсульт у пациента, предъявляющего неопределенные жалобы на общую слабость, утомляемость, головокружение, слабость в конечностях, мигрирующие нарушения чувствительности, вовлекающие обе стороны тела, нужно стремиться выявить четкие очаговые симптомы. Диагностика инсульта невозможна без характерных специфических жалоб.

Преходящая утрата зрения на один глаз — *amaurosis fugax* — заслуживает особого упоминания, поскольку часто возникает при поражении проксимального участка сонной артерии. Глазная артерия, кровоснабжающая сетчатку, является первым ответвлением внутренней сонной артерии. Поскольку при патологии сонной артерии бывает показано хирургическое вмешательство, в этой ситуации необходимо экстренное исследование сонных артерий.

При церебральной ишемии иногда нарушаются когнитивные функции. Выпадение функции может быть очевидным (например, при афазии, когда больной утрачивает способность говорить или понимать обращенную к нему речь) или более скрытым (например, при изолированном повреждении ассоциативных зон мозговой коры). В последнем случае у больного могут развиваться галлюцинации или спутанность сознания. Иногда у больного с нарушением речи, не имеющего явных нарушений двигательной функции или чувствительности, ошибочно диагностируют психиатрическое заболевание. Однако когнитивные нарушения редко возникают в отсутствие более типичных очаговых двигательных или чувствительных нарушений, которые обычно помогают в установлении диагноза церебральной ишемии.

Остро проявляющееся головокружение — особенно трудный симптом для оценки, поскольку он может возникать в результате выпадения функции головного мозга (мозгового ствола и мозжечка) или периферического вестибулярного аппарата (полукружные каналы или восьмой черепной нерв). Анализ затрудняется также тем фактом, что вестибулярный аппарат частично кровоснабжается тем же самым сосудом, который кровоснабжает и мозговой ствол. Таким образом, ишемия внутреннего уха может быть вызвана теми же механизмами, что и ишемия мозга.

Боль как таковая, в том числе боль в конечностях, обычно не является проявлением церебральной ишемии. Исключением из этого правила является головная боль, которая нередко отмечается при инсульте. Тем не менее наличие, интенсивность или локализация боли обычно не помогают в установлении диагноза инсульта.

В дебюте инсульта могут наблюдаться эпилептические припадки или преходящая утрата сознания, однако тот факт, что они развиваются на фоне вновь появившегося стойкого очагового неврологического дефекта, — весомое доказательство того, что данный эпизод представляет собой не просто эпилептический припадок или обморок, а проявление инсульта. Эпилептические припадки и утрата сознания чаще отмечаются при внутричерепных кровоизлияниях, но они возможны и при окклюзии артерии. Хотя чаще они наблюдаются при кардиогенной эмболии церебральных сосудов, эта закономерность не столь абсолютна, чтобы, основываясь на них, делать вывод о механизме развития инсульта.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика инсульта включает две фазы. Во-первых, следует установить сам факт окклюзии артерии, что обычно подтверждается особенностями течения заболевания и характером симптоматики. Во-вторых, должна быть выявлена причина окклюзии. Второй шаг не имеет решающего значения для выбора неотложного терапевтического вмешательства, поскольку лечение в большинстве случаев ишемического инсульта проводится одинаково (вне зависимости от его этиологии) и включает меры по защите мозга и восстановлению его кровоснабжения. Тем не менее установление причины окклюзии имеет значение для выбора лечения, направленного на предупреждение последующих ишемических эпизодов.

Полезно провести сопоставление между церебральной и кардиальной ишемией, несмотря на глубокие различия, существующие между ними. На фоне быстрого прогресса в развитии

методов лечения ишемии миокарда, достижения в терапии инсульта выглядят более скромными и происходят медленнее. Проводя параллели между церебральной и кардиальной ишемией, возможно, удастся найти новые подходы к лечению церебральной ишемии, основываясь на тех успехах, которые достигнуты в отношении ишемии миокарда.

Методы диагностики ишемии миокарда хорошо известны клиницистам, а клинические проявления этого состояния — больным и их родственникам. Так, сжимающая боль за грудиной, одышка, профузный пот и другие признаки недостаточности кровообращения обычно заставляют больных обращаться за неотложной медицинской помощью. При ишемии миокарда больные немедленно обращаются к врачу при появлении комплекса симптомов, включающего интенсивную боль и ощущение неминуемо приближающейся смерти. У тех больных с ишемией сердца, которые не испытывают боли, вероятность своевременной диагностики и лечения заболевания существенно снижается, как это, например, нередко имеет место среди больных с сахарным диабетом.

В то же время, поскольку инсульт не сопровождается болью, больные часто не придают значения начальным симптомам. Это влечет за собой задержку обращения за медицинской помощью, и, соответственно, лечение часто откладывается до того момента, когда повреждение мозга становится необратимым. Так, больной, проснувшийся с парализованной рукой, может не знать, вызвана ли слабость тем, что он «отлежал» руку во время сна, или у него произошел инсульт. Несмотря на подозрения, что это нечто большее, чем компрессия нерва, больные часто откладывают обращение за медицинской помощью в надежде на спонтанное улучшение.

Диагностические методы, применяемые при кардиальной ишемии, существенно более надежны, чем те, что используются при церебральной ишемии. Так, диагноз кардиальной ишемии уточняется с помощью электрокардиографии (ЭКГ), которая обычно вполне доступна, а ее данные легко интерпретируются. ЭКГ предоставляет весьма важную информацию, в том числе о предшествующих эпизодах ишемии, обратимости текущей ишемии, локализации старых и новых зон ишемии.

Напротив, при церебральном инсульте диагностика базируется исключительно на клинических данных. При этом клиницист должен распознать клинический синдром, вызванный острой окклюзией церебральной артерии. Хотя окклюзия крупного сосуда — такого, например, как средняя мозговая артерия, — вызывает легко узнаваемый синдром, блокада более мелких сосудов может проявляться симптомами, которые бывает трудно интерпретировать. Более того, при наличии предшествующего ишемического повреждения распознавание новых очагов поражения затрудняется.

Для подтверждения диагноза инсульта не существует столь же простой процедуры, как ЭКГ. Хотя компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) способны подтвердить диагноз инсульта, они, как правило, не выявляют изменений в тот момент, когда симптомы только появились и лечение может быть наиболее эффективным. В связи с этим особая ответственность в диагностике инсульта ложится на врача, который должен связать возникший неврологический синдром с выпадением функции в бассейне определенного сосуда. В острой фазе ишемического инсульта основная задача нейровизуализации состоит в исключении других причин, которые могут вызвать неврологические симптомы, например, кровоизлияния, опухоли или рассеянного склероза. При остром развитии неврологического дефекта КТ следует провести немедленно, а МРТ — через 1–2 дня для подтверждения диагноза инсульта, если неврологические симптомы сохраняются. Для установления этиологии инсульта в комплексе с другими методами применяют *магнитно-резонансную ангиографию (МРА)*.

Диагностика пораженного сосуда

Ишемический инсульт проявляется острым развитием очагового неврологического дефекта, характерного для окклюзии одной из артерий головного мозга. В большинстве

случаев больной предъявляет жалобы, отражающие остро возникшее выпадение функции одного из отделов ЦНС, соответствующее синдрому поражения определенной артерии. Условием правильного диагноза является знание как функциональной, так и сосудистой анатомии головного мозга, поскольку клинические проявления синдрома зависят от пораженного сосуда. Неотложная терапия, разработанная к настоящему времени, должна начинаться до того, как методы нейровизуализации смогут подтвердить локализацию и размер инфаркта. Таким образом, диагностика должна быть быстрой и основываться исключительно на клинических данных.

Инсульт характеризуется быстрым началом — медленно нарастающая симптоматика не характерна для церебральной ишемии. Медленное начало возможно лишь в том случае, когда происходит последовательная окклюзия множества мелких сосудов. В этом случае тщательный расспрос позволит выявить ступенеобразный тип прогрессирования, характерный для множественных следующих друг за другом мелких ишемических эпизодов. Множественные мелкие инфаркты приводят к развитию сосудистой деменции, которую можно отличить от болезни Альцгеймера по наличию очаговых неврологических симптомов и множественных дискретных очагов поражения на МРТ и КТ (см. гл. 9).

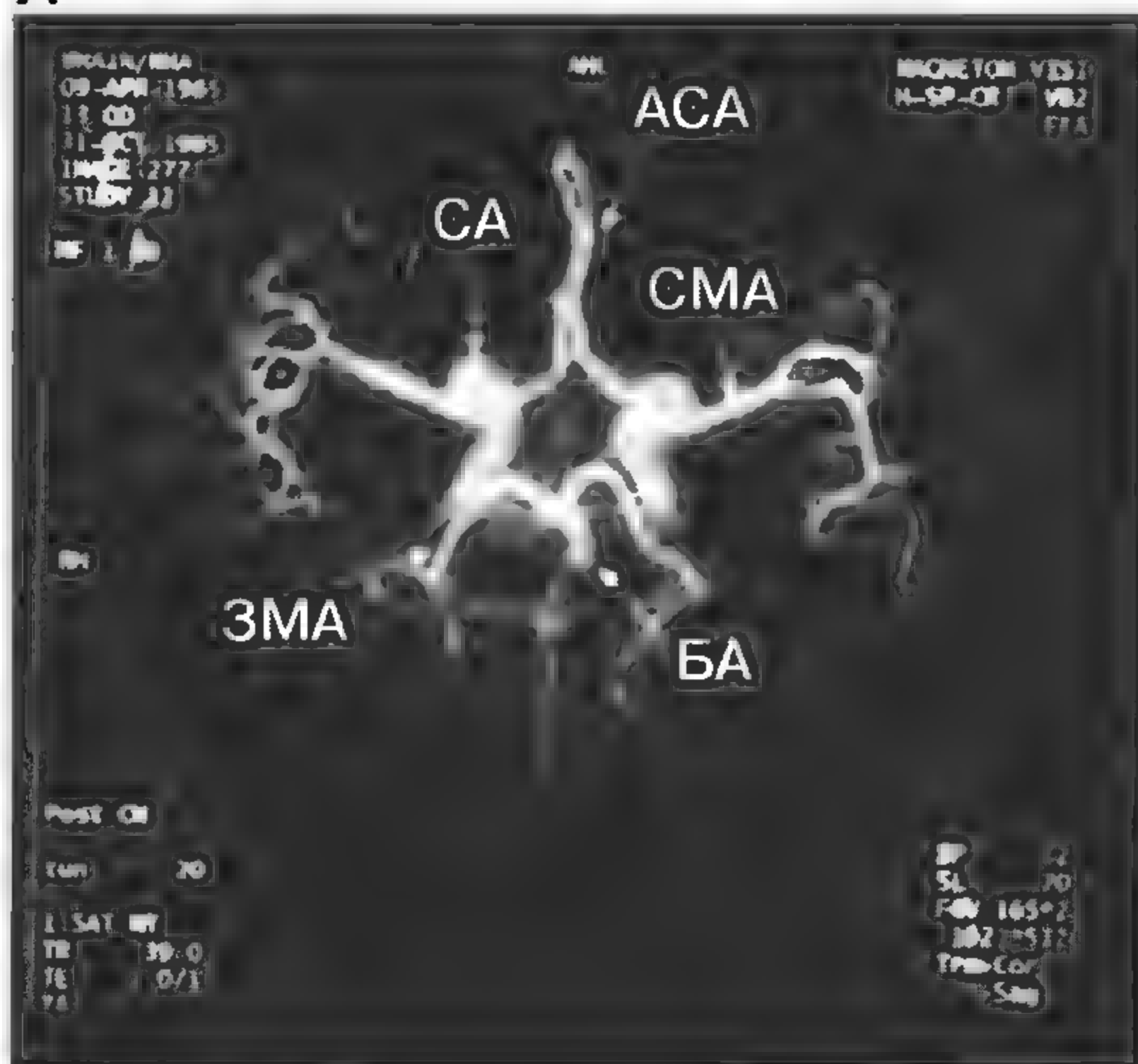
При ишемическом инсульте калибр пораженного сосуда определяет размеры очага повреждения мозга и, соответственно, распространенность неврологической симптоматики: окклюзия крупного сосуда обычно вызывает более обширный неврологический дефект, тогда как окклюзии мелких сосудов — более ограниченные неврологические нарушения. Глубинные отделы мозга кровоснабжаются длинными пенетрирующими сосудами, которые предрасположены к развитию окклюзии с формированием характерных мелкоочаговых инфарктов мозга. Синдромы, связанные с окклюзией мелких сосудов, часто называют лакунарными, поскольку в этих случаях при аутопсии в глубинных структурах мозга обычно выявляются мелкие поры (лакуны). Сосудистое поражение мозга, приводящее к появлению соответствующей симптоматики, называют, соответственно, лакунарным инсультом.

Хотя выявление пораженного сосуда имеет ключевое значение для диагностики инсульта, оно имеет лишь ограниченную ценность в установлении этиологии инсульта, поскольку калибр пораженного сосуда и локализация окклюзии не позволяют установить ее причину. Для решения этой задачи необходимо исследовать все сосудистое дерево проксимальнее зоны окклюзии для выявления возможного источника эмболии. Хотя мелкие пенетрирующие сосуды могут быть повреждены и первично, нередко они бывают также заблокированы артерио-артериальными эмболами, источником которых может быть более крупный сосуд, от которого отходит эта артерия, или небольшими эмболами из сердца. Кроме того, источником эмболии может быть и венозное русло — при наличии в сердце сброса крови из правых отделов в левые.

Сосудистая анатомия

Головной мозг кровоснабжается двумя парами крупных артерий, отходящих от дуги аорты, — сонными и позвоночными артериями. Зону, кровоснабжаемую сонными

А



Передняя (каротидная) сосудистая система:

СА — сонная артерия (*внутренняя*)

ПМА — передняя мозговая артерия

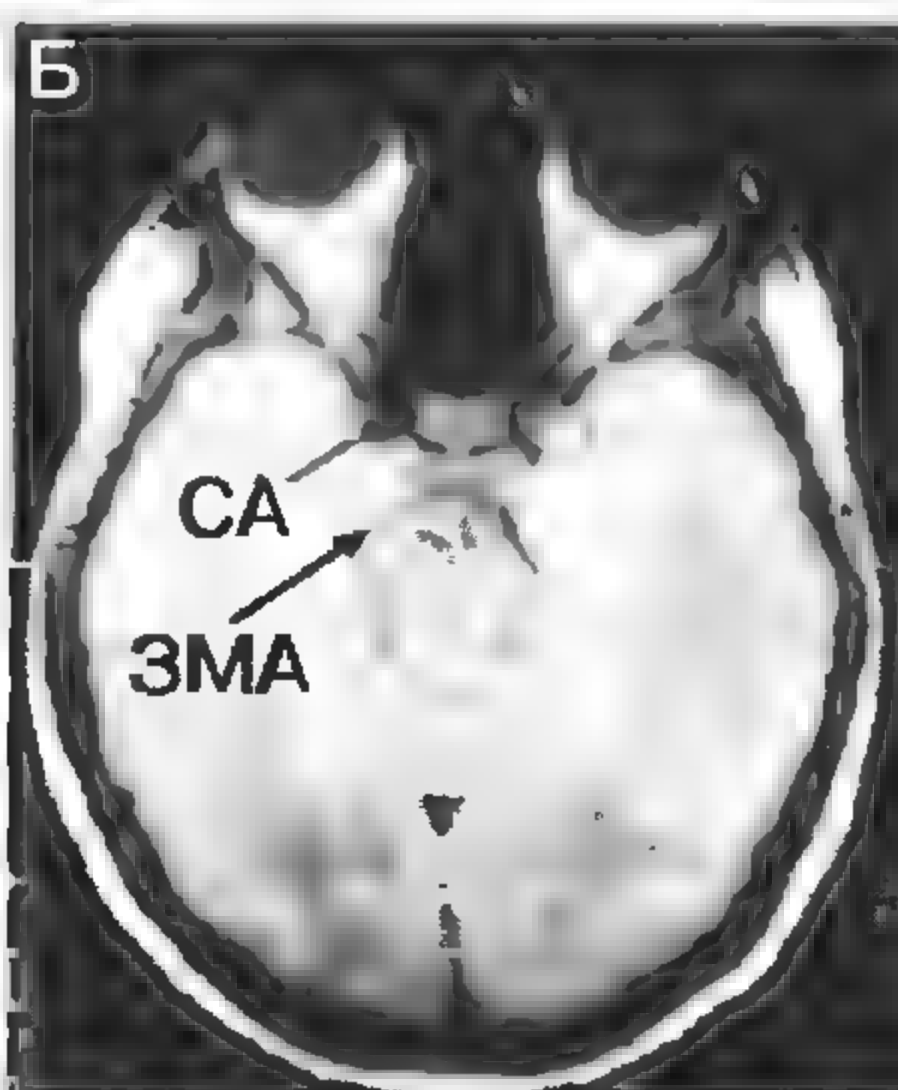
СМА — средняя мозговая артерия

Задняя (вертебро-базилярная) сосудистая система

БА — базилярная артерия

ЗМА — задняя мозговая артерия

Б



В

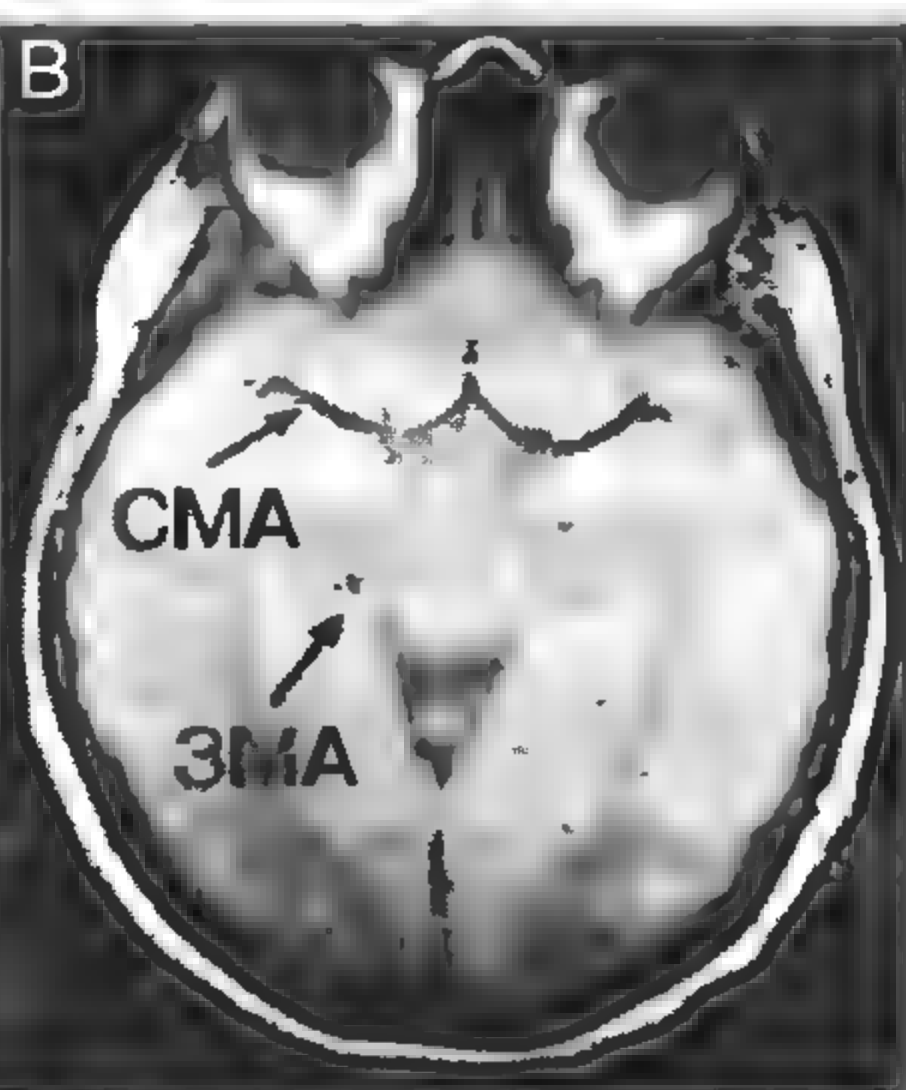


Рис. 15.1. Сосудистая анатомия головного мозга:

А — нормальная магнитно-резонансная ангиограмма (МРА), демонстрирующая основные сосуды виллизиева круга. В передней (каротидной) сосудистой системе каждая внутренняя сонная артерия (СА) дает начало медиально расположенной передней мозговой артерии (ПМА) и латерально расположенной средней мозговой артерии (СМА). В задней (вертебро-базилярной) сосудистой системе непарная базилярная артерия (БА) дает начало двум задним мозговым артериям; Б и В — последовательные срезы через основание мозга, демонстрирующие ход крупных сосудов. На рисунке Б внутренние сонные артерии видны как парные сосуды, входящие в мозг. На этом уровне в задней сосудистой системе имеет место бифуркация базилярной артерии с образованием двух задних мозговых артерий, огибающих средний мозг. На рисунке В можно видеть, как средние мозговые артерии отходят от внутренних сонных артерий и следуют латерально в сильвиевой борозде; задние мозговые артерии проходят на уровне верхней части среднего мозга, кровоснабжая по ходу медиальные отделы затылочных долей

артериями, называют также каротидным, или передним сосудистым бассейном, а зону, кровоснабжаемую позвоночными артериями, — вертебро-базилярным, или задним сосудистым бассейном (рис. 15.1).

Зона бифуркации общей сонной артерии на внутреннюю и наружные сонные артерии располагается вблизи угла нижней челюсти. Внутренняя сонная артерия следует вверх, не отдавая ветвей, до вступления в полость черепа. После прободения твердой мозговой оболочки от нее отходит первая ветвь — глазная артерия (*a. ophthalmica*). Уже упоминалось, что *amaurosis fugax* возникает в результате окклюзии этой артерии, терминальной ветвью которой является центральная артерия сетчатки. Таким образом, утрата зрения на один глаз характерна для патологии сонной артерии или сердца.

Внутренняя сонная артерия на основании мозга делится на переднюю и среднюю мозговые артерии. **Передняя мозговая артерия (ПМА)** следует медиальнее и кровоснабжает внутреннюю часть большого полушария. Поскольку зона коры, где представлены ноги, располагается наиболее медиально, при окклюзии ПМА функция ноги страдает в большей степени, чем функции руки или лица. Поскольку корковое представительство контралатерально по отношению к телу, при инсульте часто страдает контралатеральная очагу сторона тела: например, при поражении правого полушария слабость возникает в левых конечностях.

Средняя мозговая артерия (СМА) следует в сильвиевой борозде от основания мозга к наружной поверхности большого полушария. В сильвиевой борозде от нее отходят пенетрирующие сосуды, лентикулостриарные артерии, которые кровоснабжают внутреннюю капсулу, базальные ганглии и часть таламуса. Окклюзия этих сосудов вызывает лакунарные синдромы, наиболее важным из которых является изолированный гемипарез («чисто двигательный инсульт»), чаще всего вызванный небольшим инфарктом во внутренней капсуле. Мелкие инфаркты в базальных ганглиях часто остаются асимптомными.

Покинув сильвиеву борозду, СМА раздваивается или растрескивается на ветви, кровоснабжающие наружную поверхность большого полушария. Окклюзия этих ветвей вызывает обширные клиновидные корковые инфаркты, клинические проявления которых зависят от того, вовлекают ли они моторную или соматосенсорную зоны коры. При поражении зрительной лучистости возникает ограничение полей зрения. Нарушение когнитивных функций, например, афазия, чаще всего наблюдается при окклюзии ветвей СМА.

При проксимальной окклюзии СМА страдает вся зона кровоснабжения, включая как глубинные, так и корковые структуры (см. рис. 15.1). В этом случае развивается выпадение как двигательных, так и сенсорных функций с вовлечением лица, руки и ноги. Даже если бассейн ПМА не страдает, при поражении внутренней капсулы нарушается функция ноги. Окклюзия сонной артерии часто приводит к частичному или полному вовлечению зоны, кровоснабжаемой СМА, в силу особенностей коллатерального кровотока.

Задний сосудистый бассейн кровоснабжается позвоночными артериями, которые в месте перехода продолговатого мозга в мост сливаются с формированием базилярной (основной) артерии (см. рис. 15.1). Соответственно, каждая половина продолговатого мозга (и каудальной части мозжечка) кровоснабжается только одной позвоночной артерией. Базилярная артерия кровоснабжает мост. На уровне среднего мозга она вновь разделяется на две **задние мозговые артерии (ЗМА)**. Обе ЗМА огибают средний мозг, следуя кзади вдоль основания больших полушарий. От позвоночных,

базиллярной и задних мозговых артерий отходят пенетрирующие ветви, кровоснабжающие ствол мозга.

Пенетрирующие ветви, отходящие от ЗМА, кровоснабжают задние отделы больших полушарий, в том числе медиальные отделы лобных долей и затылочные доли. Двойное кровоснабжение центральной зрительной коры предупреждает ее повреждение при окклюзии одной из артерий, в силу этого центральное зрение при инсультах, вовлекающих зрительную кору, часто остается сохранным.

Синдромы, характер которых не соответствует сосудистой анатомии мозга, указывают на то, что повреждение мозга может быть вызвано не инсультом, а другими заболеваниями. Хотя опухоли мозга, первичные или метастатические, могут проявляться остро, обычно в этих случаях присутствуют некоторые другие признаки, указывающие на то, что внезапно развившиеся симптомы появились на фоне более длительно развивающейся симптоматики. При кровоизлиянии в опухоль или быстром росте опухоли возможно инсультоподобное острое развитие симптомов. Внезапное развитие симптомов, имитирующее инсульт, возможно и при рассеянном склерозе. Как при опухоли, так и при рассеянном склерозе методы нейровизуализации позволяют выявить характерные изменения, вызывающие внезапное развитие неврологической симптоматики.

Методы нейровизуализации и прогрессирование гистологических изменений

Нет единого мнения о том, когда следует проводить нейровизуализацию у больного с подозрением на ишемический инсульт, поскольку в момент появления симптомов они способны лишь исключить опухоль или кровоизлияние. Если симптомы вызваны ишемией, то изменения в мозге МРТ и КТ выявят лишь через несколько часов. Более того, изменения, вызванные ишемией, могут не выявляться с помощью этих методов исследования в течение нескольких дней. Ситуация еще больше осложняется тем фактом, что у значительного числа больных с инсультом КТ и МРТ вообще не выявляют очаговых изменений.

Знание патологических изменений, возникающих при инсульте, помогает понять, почему КТ и МРТ имеют ограниченную клиническую значимость в острой фазе инсульта. В зависимости от уровня гемоперфузии пораженная зона мозга может продолжать испытывать энергетический дефицит в течение многих часов. При полном прекращении перфузии, например, при остановке сердца, энергетическая недостаточность развивается в течение нескольких минут. При минимальной степени ишемии, способной вызвать повреждение вещества мозга, энергетический дефицит может проявиться через 6 и более часов. Именно столько времени может понадобиться для того, чтобы в веществе мозга появились изменения, которые можно было бы выявить при гистологическом исследовании. Даже при недостаточности энергии гистологические изменения могут быть минимальными, на что указывает отсутствие ишемических изменений при аутопсии. Так, если ишемическое повреждение возникает мгновенно, то при аутопсии будут выявлены массивные изменения в мозге, возникающие в момент смерти и не связанные с первичным ишемическим

поражением. Характерные изменения, связанные с ишемией, возникают лишь при условии перфузии пораженного участка мозга в течение нескольких часов.

Степень ишемии предопределяет скорость и тяжесть патологических изменений в зоне инфаркта. Наиболее тяжелое изменение — некроз, характеризующийся полной утратой тканевой структуры. Менее тяжелое повреждение проявляется избирательной утратой нейронов с сохранением глии и тканевой структуры. В обоих случаях по мере развития патологических изменений в ткани мозга накапливается избыточное количество воды, вызывающее отек. Только позднее по мере реорганизации некротизированного участка мозга происходит уменьшение тканевого объема.

На КТ и МРТ какие-либо изменения обычно отсутствуют в первые 6–24 ч после появления симптомов. Из двух методов нейровизуализации МРТ обладает более высокой чувствительностью, поскольку лучше выявляет накопление воды — эта зона на T2-взвешенных изображениях выглядит гиперинтенсивной. Более старые инфаркты на МРТ имеют вид гипоинтенсивных зон на T1-взвешенных изображениях.

Поскольку для того, чтобы в мозге проявились характерные для ишемического инсульта изменения, необходимо время, МРТ и КТ не могут подтвердить диагноз в первые часы заболевания, но способны исключить другие причины, способные вызвать неврологическую симптоматику. У всех больных с выраженным неврологическим дефектом необходимо экстренное проведение нейровизуализации, прежде всего КТ — для исключения других заболеваний, например, внутричерепного кровоизлияния. Проведение МРТ целесообразно отсрочить по меньшей мере на 1 сутки после появления симптомов.

Диагностика этиологии ишемического инсульта

Ишемический инсульт возникает вследствие окклюзии артерии и нарушения кровоснабжения определенного участка мозга. Установление причины окклюзии необходимо для выбора наиболее эффективной долгосрочной терапии. Для этого необходимо исследовать сосудистое русло проксимальнее зоны окклюзии. Например, при окклюзии сонной артерии первичная патология может локализоваться в сердце, аорте или самой артерии. Причиной окклюзии мелкого сосуда, отходящего от сонной артерии, может быть эмбол, формирующийся на любом уровне между сердцем и данным сосудом.

Хотя трудно удержаться от искушения предположить, что характер начала и установление пораженного сосуда могут помочь в установлении этиологии инсульта, клинический опыт показывает, что эти признаки ненадежны. Например, хотя инсульт с острым развитием симптоматики, которая сразу же достигает максимума, часто имеет эмболическое происхождение, аналогичная картина возможна и у больных с поражением зоны бифуркации сонных артерий, которое может потребовать оперативного вмешательства.

Калибр пораженного сосуда также не помогает в установлении этиологии инсульта. С одной стороны, мелкие сосуды могут быть закупорены эмболом, сформировавшимся в сердце или проксимальном отделе крупной артерии. С другой стороны, просвет сосуда может быть закрыт атеросклеротической бляшкой в месте его отхождения от внутричерепной артерии либо в результате его первичного повреждения. Существует также некоторая неопределенность в отношении концепции лакунарной болезни, предполагающей, что в мелких пенетрирующих артериях может быть особый тип патоморфологических изменений. Хотя этот процесс, называемый липогииали-

нозом, несомненно, существует, он может объяснить инсульт только после того, как исключена более проксимальная патология сердца и артерий.

Нередко также ошибочно подменяют понятия «этиология инсульта» и «факторы риска инсульта». Этиология связана с патоморфологическими изменениями, непосредственно ответственными за развитие окклюзии артерии. Эти процессы могут включать образование кровяного сгустка в левом предсердии, атеросклероз стенки сосуда, состояния гиперкоагуляции. В то же время факторы риска — идентифицированные состояния, которые повышают вероятность возникновения инсульта. Эти факторы — часто множественные и способны взаимодействовать между собой. Так, курение является фактором риска инсульта, но не его непосредственной причиной. Поскольку курение вызывает различные физиологические и биохимические изменения, существует целый ряд возможных путей, которые ведут к повышению риска инсульта, в том числе индуцируемая курением гиперкоагуляция или повышенный риск развития атеросклероза.

Учитывая множественность этих эффектов, влияние факторов риска имеет сложный характер. Например, артериальная гипертензия — фактор риска атеросклероза на нескольких уровнях, в том числе в мелких пенетрирующих артериях, более крупных внутричерепных артериях, области бифуркации сонных артерий. Она является также фактором риска ишемической болезни сердца, которая, в свою очередь, может вызвать мерцательную аритмию и инфаркт миокарда, способные привести к кардиогенной эмболии.

В силу этого невозможно, обследуя пациента, решить, вызван ли инсульт артериальной гипертензией, сахарным диабетом, курением или каким-то другим одним фактором риска. Вместо этого должно быть установлено основное состояние, которое непосредственно привело к окклюзии артерии. Это имеет не просто академический интерес, поскольку терапия, направленная на предупреждение последующего инсульта, выбирается с учетом этиологии.

Методы исследования сердечно-сосудистой системы. Разработан целый ряд неинвазивных методик, позволяющих выявить кардиальные или артериальные поражения, являющиеся причиной окклюзии церебрального сосуда. Общая стратегия заключается в быстрой идентификации любой возможной причины, требующей немедленной коррекции с целью предупреждения повторного инсульта. Выбор лекарственных средств зависит от риска инсульта при данной патологии. Как правило, состояния с высоким риском инсульта требуют применения варфарина, тогда как при невысоком риске применяют аспирин.

У всех больных с ишемией в переднем сосудистом бассейне показано неинвазивное исследование сонных артерий, главным образом для установления показаний к каротидной эндартерэктомии. Эффективность хирургического удаления атеросклеротической бляшки при эндартерэктомии вызывает споры на протяжении многих лет ввиду отсутствия четких клинических доказательств. Североамериканское исследование каротидной эндартерэктомии у больных, перенесших ТИА или инсульт (The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial — NASCET), продемонстрировало эффективность хирургического лечения (Gasecki et al., 1995). Поскольку существенное преимущество метода было отмечено только у больных со стенозами, превышающими 70%, степень стеноза следует в первую очередь учитывать при опре-

делении показаний к операции, независимо от того, поражение какого каротидного бассейна вызвало церебральную ишемию.

Стандартный неинвазивный метод исследования бифуркации сонных артерий — дуплексное ультразвуковое сканирование (ультрасонография), которое дает надежные результаты при условии его выполнения хорошо подготовленным специалистом (Eliasziw et al., 1995). Его альтернативой стала МРА, которая имеет несколько преимуществ (Kallmes et al., 1996). Если дуплексная ультрасонография предоставляет информацию только о бифуркации сонной артерии, то с помощью МРА можно исследовать всю внутреннюю сонную артерию, включая область сифона. Кроме того, с помощью МРА можно получить изображение позвоночных артерий и всего виллизиева круга. С другой стороны, дуплексная ультрасонография, в отличие от МРА, не требует от больного длительного пребывания в неподвижном состоянии в условиях, которые часто провоцируют клаустрофобию, и, следовательно, более удобна. Хотя точность МРА в идентификации поражения каротидной бифуркации сопоставима с точностью дуплексной ультрасонографии, она не исследовалась столь же основательно. В отличие от МРА, дуплексная ультрасонография дает также информацию о скорости кровотока, что дополняет анатомические данные.

Поскольку дуплексная ультрасонография может быть произведена более быстро, ее следует выполнить вскоре после поступления больного с поражением переднего сосудистого бассейна. При отрицательных результатах позднее может быть выполнена МРА, чтобы идентифицировать патологию на других уровнях сосудистой системы. При отсроченном выполнении МРА повышается вероятность выявления зоны ишемии с помощью МРТ.

Ангиография остается золотым стандартом в исследовании церебральных сосудов. Однако ее выполнение сопряжено с известным риском инсульта и летального исхода, который составляет 0,5%. Ввиду наличия неинвазивных ультразвуковых и магнитно-резонансных методик, ангиографию следует выполнять только для решения специфических вопросов, ответ на которые может повлиять на выбор лечения.

Транскраниальная доплерография (ТКД) — полезное дополнение, позволяющее выявлять поражение внутричерепных сосудов. Хотя ТКД не позволяет получить столь же детального изображения, как дуплексная ультрасонография, измерение скорости кровотока и степени пульсации предоставляет важную информацию об атеросклеротическом поражении сосудов виллизиева круга. Например, если МРА выявила изменения в базилярной артерии, средней мозговой артерии, ТКД предоставляет дополнительную информацию, которая может быть важной для интерпретации церебральных ангиограмм.

В то время как ультразвуковое исследование и МРА предоставляют информацию о внечерепных и внутричерепных сосудах, эхокардиография является наилучшим методом для выявления кардиального источника эмболии. Эхокардиография показана у двух существенно различающихся групп больных. Первая включает лиц с патологией сердца, выявляющейся анамнестически или по данным клинического осмотра (например, при наличии аускультативных признаков поражения клапанов сердца или иных кардиальных заболеваний). Вторая группа включает больных, причина инсульта у которых остается неясной. Примерно у 50% больных инсульт предварительно квалифицируется как «криптогенный», однако у многих из них в последующем обнаруживаются либо скрытая кардиальная патология, предрасполагающая к эмболии, либо нарушения системы свертывания крови. При интенсивном дополнительном обследовании в большинстве случаев удастся установить характер сосудистого поражения, особенно при использовании МРА для неинвазивного исследования крупных внутричерепных сосудов.

В нескольких исследованиях было показано, что трансторакальная эхокардиография обычно не выявляет причину инсульта в тех случаях, когда отсутствуют анамнестические указания на кардиальную патологию, а при физикальном обследовании сердечно-сосудистой системы не выявляется каких-либо отклонений, что делает нецелесообразным ее применение у больных с криптогенными инсультами. Это также справедливо в отношении тучных больных и больных

с эмфиземой, у которых более информативна другая методика — *транссэзофагальная эхокардиоскопия (ТЭК)*. ТЭК — метод выбора в тех случаях, когда не удалось выявить патологию церебральных сосудов. При ТЭК ультразвуковой датчик вводится в пищевод, чтобы лучше исследовать сердце, которое в этом случае не заслоняется ребрами и легкими. Таким образом можно оценить и состояние аорты, что позволяет выявить крупные или выступающие в просвет сосуда атеросклеротические бляшки на аорте, которые могут служить источником эмболии.

В отсутствие патологии сердца и сосудов окклюзия артерии может быть следствием наследственного или приобретенного нарушения свертывания крови. Некоторые состояния, как, например, синдром Труссо, характеризующийся повышением свертываемости крови на фоне злокачественного новообразования, могут быть единственной причиной инсульта у больных со здоровым сердцем и непораженными мозговыми сосудами. Другие состояния могут быть лишь фактором риска инсульта. К ним, например, относится наличие антифосфолипидных антител, которые часто выявляются у пожилых и повышают риск инсульта (Feldmann, Levine, 1995). Как и в случае кардиоэмболического инсульта, при гиперкоагуляции с высоким риском инсульта показано длительное лечение варфарином.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

В 1995 г. были опубликованы результаты исследования *тканевого активатора плазминогена (тАП)*, полученные в Национальном институте неврологических заболеваний и инсульта (National Institute of Neurological Disease and Stroke — NINDS). Это стало исторической вехой в лечении инсульта, поскольку явилось первым несомненным доказательством того, что повреждение мозга при инсульте может быть ограничено терапевтическим вмешательством. Благодаря этому инсульт стал в подлинном смысле слова неотложным неврологическим состоянием. В настоящее время тАП с последующим длительным применением антитромботического средства — единственный метод лечения инсульта, эффективность которого реально доказана. Однако целый ряд средств с предполагаемым нейропротекторным действием в настоящее время проходит клинические испытания II–III фазы. Возможно, что вскоре, как и в случае коронарной ишемии, при лечении инсульта будет применяться комбинация реперфузии с цитопротекцией.

В прошлом было принято считать, что ишемическое повреждение мозга развивается быстро, поскольку неврологический дефект достигает максимальной выраженности вскоре после появления первых симптомов. Полагали, что если даже мозговую ткань в зоне риска удалось бы спасти, это не повлияло бы на конечный исход, поскольку не изменился бы функциональный дефект. Кроме того, не было сведений о времени, необходимом для возникновения необратимого повреждения мозга, поскольку отсутствовала возможность вмешиваться в ход этого процесса. Анализ клинических данных позволил предположить, что повреждение мозга происходит быстро и достигает максимальной выраженности в момент появления симптомов.

Это заключение в какой-то степени подкреплялось и данными, полученными при исследовании церебральной перфузии в случае остановки сердца. В этом случае можно легко оценить временные рамки церебральной ишемии. При прекращении сердечной деятельности церебральная перфузия быстро падает до нуля, а реперфузия мозга четко соответствует моменту восстановления артериального давления. Головной мозг может переносить прекращение кровоснабжения не более 10 мин, после чего происходит необратимое повреждение наиболее

чувствительных зон мозга. Менее чувствительные зоны мозга способны выживать при глобальной ишемии только в течение нескольких дополнительных минут. Так, массивное повреждение коры больших полушарий происходит, если больного реанимируют более чем через 15 мин после остановки сердца. Другие органы не намного устойчивее к ишемии, чем головной мозг. Почки, печень, сердце обычно существенно повреждаются при остановке сердца такой длительности, которая достаточна для развития массивного повреждения головного мозга. Мгновенное развитие симптомов инсульта приводило к убеждению, что повреждение мозга быстро становится необратимым. Это до недавнего времени вело к заключению, что лечение инсульта в острой фазе вряд ли может иметь какой-либо эффект.

Ишемическая пенумбра

К счастью, окклюзия артерии, ответственная за развитие ишемического инсульта, не прекращает кровоснабжение всех вовлеченных зон мозга, поскольку только в некоторых зонах снижение перфузии падает до уровня, наблюдающегося при остановке сердца. В этой центральной зоне ишемии необратимое повреждение, вероятно, развивается в течение нескольких минут и, по крайней мере в настоящее время, не поддается лечению. Тем не менее, большая часть вовлеченной мозговой ткани подвергается воздействию промежуточного уровня ишемии, поскольку чем больше расстояние от центральной зоны, тем выше перфузия — вплоть до области нормальной перфузии, обеспечиваемой другим сосудом. Существует некоторый порог перфузии, выше которого мозговая ткань может выживать неограниченно долго; при этом возможно лишь временное выключение функции, но инфаркт никогда не развивается (Hossmann, 1994b). Границу зоны инфаркта при окклюзии мозговой артерии определяет линия порогового уровня перфузии — она отделяет ткань, которая выживет, от той, которая в последующем подвергнется некрозу (рис. 15.2).

Снижение перфузии вызывает немедленную утрату функции, что объясняет быстрое появление симптомов, стремительно достигающих максимального развития. Хотя симптомы проявляются быстро, развитие полного инфаркта занимает некоторое время. На экспериментальных моделях ишемии мозга было показано, что легкая ишемия должна поддерживаться 3–6 ч для того, чтобы возник инфаркт. Если инфаркт не сформировался после 6 часов легкого снижения мозговой перфузии, то в последующем он не разовьется. Область промежуточного снижения перфузии, в которой инфаркт может развиваться в течение нескольких часов, называют ишемической «полутенью» (пенумброй). Это основная мишень для неотложной терапии инсульта. Реальность ишемической пенумбры как зоны мозга, которая может быть спасена после развития симптомов инсульта, трудно доказать у больных, однако ее существование вытекает из результатов, полученных на экспериментальных моделях ишемии. До последнего времени не существовало методов, которые бы позволяли исследовать церебральную перфузию или функциональный статус головного мозга у человека во время ишемического эпизода. В настоящее время изучаются возможности новых магнитно-резонансных методик — диффузионно-взвешенной и перфузионной МРТ — в дифференциации обратимых и необратимых ишемических поражений головного мозга.

Инсультная группа и концепция «мозгового приступа»

Учитывая организационные трудности, связанные с доставкой пациента в стационар и мобилизацией врачей для выполнения неотложных диагностических и лечебных мероприятий, в лечебных учреждениях следует организовать специальные группы, специализирующиеся на лечении инсульта. Термин «мозговой приступ» предложен в качестве альтернативы термину

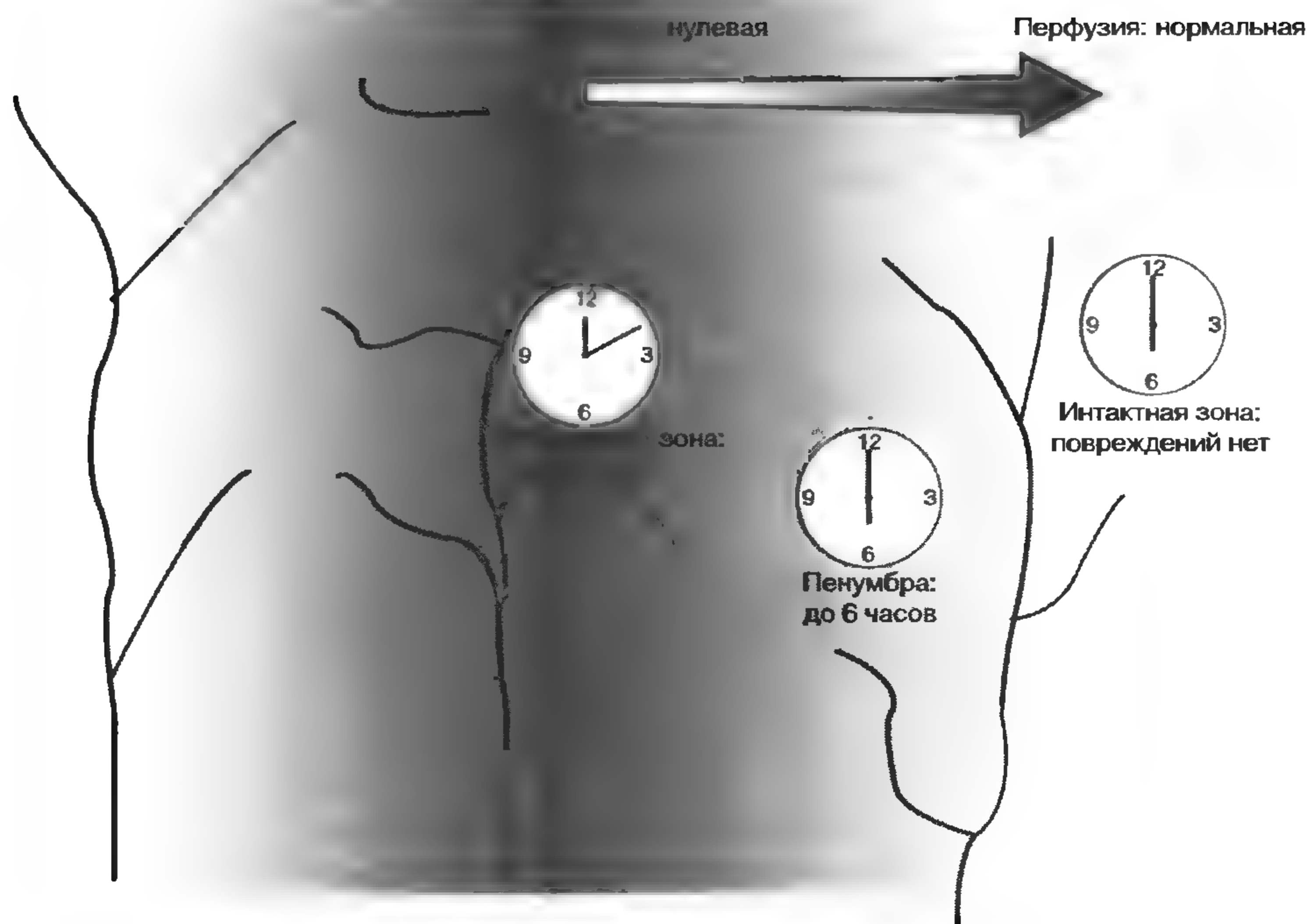


Рис. 15.2. Ишемическая «полутень» (пенумбра)

После окклюзии средней артерии в заштрихованной области происходит постепенное снижение перфузии. Продолжительность окклюзии, необходимая для возникновения повреждения, показана для центральной зоны, области пенумбры и региона с нормальным кровоснабжением

«инсульт» с тем, чтобы подчеркнуть, что церебральная ишемия в настоящее время является столь же курабельным состоянием, как и сердечный приступ.

Поскольку неотложная терапия инсульта становится стандартом помощи, в стационарах должна быть налажена система своевременного обследования больных с признаками церебральной ишемии — так же, как это делается и в отношении кардиальной ишемии. Как и при острой кардиальной ишемии, больных с острой церебральной ишемией следует госпитализировать лишь в те больницы, где есть возможность быстро обследовать и начать лечение.

Единственной существующей в настоящее время возможностью специфической неотложной терапии ишемического инсульта является тАП, который следует вводить в первые 3 ч после появления симптомов. До введения тАП следует выполнить КТ головы, чтобы исключить кровоизлияние в мозг. Таким образом, минимальные требования к ресурсам, необходимым для лечения инсульта, включают возможность быстрого неврологического обследования, доступность компьютерной томографии и тАП (см. рис. 15.1).

Терапевтические стратегии

Принципы неотложной терапии инсульта те же, что и при лечении кардиальной ишемии. При кардиальной ишемии для минимизации повреждения сердечной мышцы используются несколько стратегий, первая из которых — реперфузия — имеет

ключевое значение. Кровоток должен быть восстановлен как можно быстрее, чтобы предупредить дальнейшее повреждение. С этой целью в острой фазе обычно производится тромболитиз для восстановления перфузии, который затем часто дополняется структурным восстановлением артерий либо с помощью баллонной ангиопластики, либо с помощью аортокоронарного шунтирования. Цитопротекторная терапия также используется для повышения устойчивости сердечной мышцы к ишемии, что позволяет ей дольше выживать при низком уровне перфузии. Так, фармакологическое вмешательство уменьшает нагрузку на сердце, позволяя ишемизированной ткани пережить период низкой перфузии. Кроме того, больным с кардиальной ишемией назначают препараты для предупреждения последующих ишемических эпизодов. С этой целью используются антикоагулянты и антиагреганты, предупреждающие тромбообразование.

Реперфузия и тромболитическая терапия. Учитывая невозможность быстро и надежно измерить перфузию у пациентов с симптомами церебральной ишемии, мало известно о спонтанном течении ишемии. Существующие данные указывают, что при церебральной ишемии часто происходит спонтанная реперфузия. Тем не менее подобная реперфузия, по-видимому, возникает уже после того, как возможность ограничить объем поврежденной ткани уже упущена.

Первый опыт тромболитической терапии при кардиальной ишемии был получен при внутриартериальном введении ферментов, растворяющих тромб, или их активаторов, например, урокиназы, стрептокиназы или тАП. После того как была показана практическая ценность внутриартериальной терапии, были исследованы возможности внутривенного лизиса тромба под контролем коронарографии.

Первоначальные исследования тромболитиза при инсульте также проводились с внутриартериальным введением тромболитиков. Результаты часто можно было назвать драматическими: после растворения тромба и быстрого устранения окклюзии крупного сосуда у многих больных отмечалось значительное восстановление неврологических функций. Тем не менее исследования показали, что основным осложнением тромболитической терапии являются кровоизлияния, которые особенно часто развивались в тех случаях, когда тромб пытались лизировать через много часов после развития ишемии.

В исследовании тАП, проведенном Национальным институтом здоровья (США), доказана эффективность внутривенного тромболитиза при инсульте. Отмечено улучшение исхода инсульта через 3 месяца по данным 4 оценочных шкал. Исследование тАП было хорошо спланировано и подтвердило необходимость минимизации времени между развитием симптомов и началом лечения. Одной из целей исследования была апробация клинического протокола, который можно было бы использовать в любой больнице, где возможно быстрое неврологическое обследование и проведение КТ. Поскольку целью исследования была оценка эффективности тАП в обычных клинических условиях, ангиография не проводилась. В связи с этим предположение о наличии окклюзии сосуда и оценка эффективности лечения основывались лишь на клинических данных. В задачи исследования не входила попытка выяснить, действительно ли препарат вызывает реперфузию.

Основным осложнением тромболитической терапии является кровоизлияние в мозг. Частота внутримозгового кровоизлияния в исследовании тАП составила 6,4%. Этот показатель оказался гораздо ниже, чем в Европейском исследовании стрептокиназы (21%), которому не удалось подтвердить терапевтический эффект тромболитиза (Naske et al., 1995). Хотя введение тАП вызвало несколько случаев внутримозговых кровоизлияний с летальным исходом, по уровню летальности через 3 месяца между группой, в которой проводилось лечение, и контрольной группой не было значимых различий.

Таблица 15.1. Протокол лечения тканевым активатором плазминогена (ТАП)

Критерии включения
<ul style="list-style-type: none"> • Подозрение на острый ишемический инсульт • Возможность введения ТАП в течение 3 часов после появления первых симптомов • Отсутствие свежих изменений на КТ (исключая незначительно выраженные ранние признаки ишемии)
Критерии исключения
<ul style="list-style-type: none"> • Внутримозговое кровоизлияние или подозрение на спонтанное субарахноидальное кровоизлияние • Быстрое улучшение, свидетельствующее о ТИА • Минимальная выраженность симптомов (оценка по Шкале инсульта Национального института здоровья, США — менее 5 баллов) • Инсульт или серьезная черепно-мозговая травма в последние 3 месяца • Наличие в анамнезе внутримозгового кровоизлияния, которое может повышать риск последующего кровоизлияния у данного больного • Серьезное хирургическое вмешательство в предшествующие 14 дней • Кровотечение из желудочно-кишечного тракта или мочеполовых путей в последние 3 недели • Некомпримируемая пункция артерии в предшествующие 7 дней • Люмбальная пункция в предшествующие 7 дней • Систолическое давление >185 мм рт. ст. или диастолическое давление >110 мм рт. ст. либо необходимость активной гипотензивной терапии (например, с помощью нитропрусида) • Применение варфарина или гепарина в предшествующие 48 часов (применение аспирина или тиклопидина допускается) • Коагулопатия (с повышением частичного тромбопластинового и протромбинового времени или снижением числа тромбоцитов — ниже 100 000 в 1 мкл) • Возможность беременности (у фертильных женщин должен быть отрицательным тест на беременность) • Подозрение на перикардит • Признаки выраженного заболевания печени или терминальная стадия заболевания почек • Эпилептический припадок в дебюте инсульта • Кома в момент поступления • Симптоматическая гипогликемия

Рекомендации по клиническому применению ТАП соответствуют протоколу исследования (табл. 15.1). Доза препарата должна составлять 0,9 мг/кг и не превышать 90 мг. Особенно важное значение имеет требование, согласно которому у пациента от момента появления первых симптомов (время, которого должно быть четко определено) до введения препарата должно пройти не более 3 часов. Больным с легкой или быстро регрессирующей симптоматикой препарат не показан. Противопоказанием к использованию ТАП служат признаки внутримозгового кровоизлияния по данным КТ. В клиническое испытание не включались больные, у которых систолическое давление превышало 185 мм рт. ст. или диастолическое давление превышало 110 мм рт. ст. В некоторых случаях применялись легкие гипотензивные средства — с тем, чтобы артериальное давление соответствовало критериям включения в исследование. Хотя данное требование протокола должно соблюдаться, следует проявлять осторожность, чтобы избежать чрезмерного снижения артериального давления.

С осторожностью следует подходить к назначению ТАП и у больных с рано появляющимися гиподенсивными очагами на КТ. Хотя подобные больные не исключались из исследования ТАП, результаты показали, что частота гиподенсивных изменений у больных с клинически выраженным внутричерепным кровоизлиянием достигла 9% (четырем таким больным был введен ТАП, 2 — плацебо), тогда как в общей группе этот показатель составил 4%. Поскольку раннее появление гиподенсивных изменений на КТ может указывать на ошибку в определе-

нии времени появления симптомов и число таких больных невелико, у этой группы больных, вероятно, лучше воздерживаться от назначения тАП.

Основываясь на результатах испытания тАП, некоторые специалисты возражают против применения этого препарата, аргументируя свое мнение относительно высоким риском осложнений. Однако даже при учете этих ограничений следует констатировать, что в целом применение препарата привело к статистически значимому улучшению исхода инсульта. Представляется вероятным, что по мере накопления опыта применения препарата его использование будет расширяться. В настоящее время предпринимаются попытки оптимизировать протокол, чтобы свести к минимуму геморрагические осложнения и определить, эффективна ли комбинация тАП с другими препаратами, прежде всего с нейропротекторными средствами.

ТКАНЕВОЙ АКТИВАТОР ПЛАЗМИНОГЕНА (ТАП) И РЕПЕРFUЗИЯ

Во время испытания тАП состояние мозговых сосудов не исследовалось. Испытание было разделено на две части. Первая завершалась обследованием пациента через 24 ч после введения тАП — в момент, когда эффект лечения еще нельзя было продемонстрировать с использованием клинических шкал. Терапевтический эффект становился более очевидным во время второго этапа исследования — через 3 месяца после введения препарата. Некоторые исследования с использованием внутриартериального введения тАП включали идентификацию окклюзированных артерий, что позволяло соотнести проходимость артерии с клиническими проявлениями. Поскольку в некоторых случаях восстановление кровотока сопровождается драматическим регрессом симптомов, можно предположить, что эффект тАП может быть связан не только с прямым воздействием на окклюзированную артерию, но и его влиянием на первичные коллатерали, которые подвергаются вторичной окклюзии вследствие низкого кровотока. С другой стороны, не вызывает сомнений, что тАП способствует реперфузии пораженного участка мозга, так как промедление с назначением препарата сопряжено с развитием кровоизлияний, свидетельствующих о реперфузии.

ДРУГИЕ СТРАТЕГИИ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РЕПЕРFUЗИИ

На модели обратимой окклюзии средней мозговой артерии у крыс показано, что блокирование адгезии лейкоцитов уменьшает размеры ишемического очага. После ишемии эндотелиальные клетки в пораженном участке мозга усиливают экспрессию молекулы адгезии лейкоцитов ICAM-1. Так как размер зоны ишемии снижается на экспериментальной модели с помощью моноклональных антител к ICAM-1, введенных во время реперфузии, можно предположить, что реакция эндотелия на ишемию замедляет восстановление при реперфузии. Таким образом, восстановление перфузии может быть более полным при торможении адгезии лейкоцитов.

Другой фактор, способный снижать мозговой кровоток при реперфузии, — тромбоз мелких коллатеральных сосудов. Возможно, что растворение этих тромбов является важным компонентом действия тАП. Антитромботические средства, например, аспирин или гепарин, также могут быть полезными в этих случаях.

Для улучшения перфузии после ишемии могут реализовываться и другие стратегии, эффективность которых исследовалась как у экспериментальных животных, так и у больных. Из них наиболее интенсивно изучались артериальная гипертензия и гемодилюция. Возможности индукции артериальной гипертензии хорошо изучены на примере черепно-мозговой травмы, при которой повышенное внутричерепное давление ограничивает церебральную перфузию. Артериальная гипертензия часто используется в лечении субарахноидального кровоизлияния,

при котором вазоспазм церебральных сосудов уменьшает перфузию и может приводить к вторичному ишемическому повреждению мозга.

Выделяемый эндотелием оксид азота также играет важную роль в реперфузии мозговой ткани. Оксид азота продуцируется в различных тканях, в том числе и в эндотелии, где он служит внутриклеточным и межклеточным медиатором. Оксид азота, оказывающий мощный сосудорасширяющий эффект, в норме поддерживает артериальный кровоток, но может быть также и медиатором ишемического повреждения нейронов. Воздействие на уровень оксида азота на экспериментальных моделях ишемии головного мозга дает противоречивые результаты, поскольку исход зависит от соотношения между его влиянием на мозговую перфузию и нейротоксическим действием.

В клинических условиях в острой фазе инсульта не всегда нужно стремиться к жесткому контролю артериального давления в узком диапазоне, за исключением уже упоминавшейся ситуации, когда больным вводят тАП (Powers, 1993). Хотя в долгосрочном плане артериальная гипертензия является фактором риска инсульта, в острой фазе инсульта она может способствовать улучшению перфузии. Только в том случае, когда повышение артериального давления достигает опасных пределов, становится необходимым соответствующее вмешательство. В острой фазе инсульта гипотензивные препараты часто отменяют, однако это противопоказано у больных, принимающих бета-блокаторы, поскольку прекращение их приема может спровоцировать ишемию миокарда, поэтому отдается предпочтение веществам, уменьшающим симптомы окклюзии артериальных сосудов. Фармокодинамические эффекты таких препаратов должны влиять на сократительную реакцию сосудов, мозговой кровоток и реологические свойства крови.

Галидор (бенциклан) достоверно при внутривенном введении повышает уровень мозгового кровотока в ишемизированном участке (Kohlmeier, 1972), не вызывая эффекта «обкрадывания». В связи с этим заслуживают упоминания данные, согласно которым бенциклан может расслаблять склеротически измененные сосуды. При ишемии возрастает вероятность подавления способности эритроцитов к перемещению. Использование бенциклана обуславливает два патогенетических эффекта: подавление осмотического плазмолиза и вязкости цитозоля эритроцитов, а также устраняется негомогенное распределение мембранного белка.

Частота повторной окклюзии стенозированных сосудов после катеризационной деоблитерации по методу Dotter может существенно уменьшаться при применении бенциклана. В двойном слепом исследовании Zeitler (1976) установил, что бенциклан в дозе 600 мг в день внутрь уменьшает частоту повторного тромбоза сосудов с восстановлением проходимости в той же степени, что и АСК.

Индивидуальные компоненты вязкости цельной крови — агрегация и эластичность тромбоцитов, свертываемость — меняются при определенном фармакологическом воздействии. Корреляционный анализ выявил линейную зависимость между концентрацией бенциклана и уменьшением спонтанной агрегации тромбоцитов. Препарат уменьшает захват аденозина тромбоцитами, одновременно угнетая вызываемую серотонином реакцию высвобождения содержимого тромбоцитов. Это, в первую очередь, касается белка β -тромбоглобулина (β -ТГ). Согласно последним данным, содержание β -ТГ должно коррелировать с АГ. При применении бенциклана уровень β -ТГ в плазме крови значительно снижался.

Бенциклан блокирует Са-каналы, снижает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , активирует NO-синтазу, повышает производство NO. Одновременно ингибирует фосфодиэстеразу, избирательно блокируя 5-HT серотониновые рецепторы в эритроцитах и тромбоцитах, при этом происходит накопление циклического АМФ, что опосредованно влияет на снижение адгезии лейкоцитов, позволяя восстанавливать кровоток в микрососудах.

Таким образом, становится объяснимым факт применения Галидора у больных с инсультом. Рекомендованная дозировка препарата должна составлять не менее 400 мг в суточной дозе. Длительность применения препарата зависит от выраженной сосудистой патологии и составляет от 3 недель до 3 месяцев, с последующими повторными курсами через полгода.

В то же время не следует забывать тот факт, что применение бенциклана у больных с выраженной кардиологической патологией может вызывать усиление тахикардии, однако

доказано, что у 90% пациентов не возникает побочных эффектов и осложнений при применении бенциклана.

Противопоказаниями для назначения препарата являются тахикардия, почечная или печеночная недостаточность, возраст до 18 лет.

Галидор совместим с препаратами других фармакологических групп, однако, при комбинировании с сердечными гликозидами и диуретиками, необходимо следить за уровнем калия в сыворотке крови из-за возможного развития гипокалиемии. При сочетании с этими препаратами и препаратами, угнетающими миокард, дозу Галидора уменьшают до 200 мг в сутки.

Предупреждение повторных ишемических эпизодов

Исследования постоянно демонстрируют высокий риск расширения со временем зоны ишемии или возникновения повторного инсульта в другом участке мозга. Это соответствует концепции, что большинство ишемических инсультов по своей природе имеют эмболический характер, причем источником эмболии служат сердце или атероматозные бляшки в крупных сосудах. Соответственно, полагают, что раннее начало лечения антитромботическими средствами способно привести к снижению риска повторных ишемических эпизодов. Тем не менее эффективность такого подхода нельзя считать доказанной, поскольку в большинстве опубликованных исследований оценивалась частота поздних рецидивов у больных, которых включали в эти исследования через несколько недель или месяцев после инсульта. В настоящее время проводится несколько клинических испытаний, оценивающих эффективность ранней терапии антитромботическими средствами с целью предупреждения расширения зоны ишемии и предупреждения последующих ишемических эпизодов.

Формирование и увеличение тромба возникает с участием тромбоцитов и тромбина. Хотя первый или второй из этих элементов могут играть более важную роль в том или ином случае, оба они, вероятно, способствуют ранним рецидивам инсульта. Большинство опубликованных исследований посвящено оценке эффективности антиагрегантов и основано на длительном использовании аспирина или тиклопидина с целью предотвращения рецидива инсульта у больных без четко установленной этиологии инсульта. Подобные исследования должны быть крупными, поскольку вероятность риска инсульта даже в этой популяции относительно мала. В последние годы проведены несколько испытаний, оценивающих эффективность лекарственных средств в промежуточном постинсультном периоде, когда риск рецидива инсульта особенно высок.

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) необратимо ингибирует циклооксигеназу, ацетилируя функционально значимый сериновый остаток фермента. Циклооксигеназа способствует превращению арахидоновой кислоты во множество эйкозаноидов, в том числе в простагландины и тромбоксаны. Хотя аспирин может оказывать и иное действие, торможение циклооксигеназы имеет решающее значение для предупреждения тромбоза. Поскольку у тромбоцитов нет ядра, они не способны синтезировать новый фермент, после того как имеющаяся циклооксигеназа ингибирована аспирином. Таким образом, с этой целью препарат достаточно принимать один раз в день, хотя период его полуэлиминации не превышает 3 часов, однако продолжительность его эффекта соответствует продолжительности жизни тромбоцита.

Аспирин — препарат, который чаще других используют для снижения риска рецидива инсульта. Проведены по меньшей мере четыре крупных клинических испытания, продемонстрировавших эффективность аспирина у больных, перенесших ТИА или инсульт. Недостаток этих испытаний состоит в том, что, в целом, оценка эффективности препарата включала не только повторные инсульты, но и другие события, например, летальные исходы. Таким образом, превентивный эффект аспирина в отношении кардиальной ишемии затруднял интерпретацию результатов некоторых из этих исследований в отношении рецидивов инсульта. Тем не менее аспирин рекомендуется назначать всем больным, которые не принимают другие антиагреганты или антикоагулянты.

Хотя доказательства способности аспирина снижать риск повторного инсульта не вызывают сомнений, при анализе результатов этих исследований нужно понимать специфику данной проблемы. Так, риск повторного инсульта в целом довольно низок — 5–10% в год. При лечении аспирином этот показатель уменьшается примерно на 25%. Иногда потребность в большом количестве пациентов, необходимом для проведения подобных исследований, ошибочно интерпретируется как признак малой эффективности аспирина. Большие группы больных должны исследоваться даже в том случае, если отбираются лица с высоким риском рецидива инсульта, поскольку и в этом случае вероятность подобных эпизодов довольно мала. С другой стороны, иногда возникает ошибочное впечатление, что антиагреганты полностью предотвращают инсульт. Однако препараты только снижают риск инсульта, при этом вероятность рецидива инсульта снижается лишь менее чем наполовину. Поэтому лица, перенесшие инсульт, должны быть проинформированы о сохраняющемся риске инсульта и относительной эффективности аспирина. Больных с высоким риском рецидива инсульта следует информировать о современных методах лечения, которые могут использоваться при возникновении нового инсульта. В последние годы доказано, что аспирин, назначаемый в острой фазе инсульта (в первые 48 часов после появления симптомов), уменьшает летальность и частоту ранних повторных рецидивов инсульта, но, по-видимому, не оказывает значимого влияния на уровень резидуального дефекта.

Ведутся споры относительно оптимальной дозы аспирина при вторичной профилактике инсульта (Patrono, Roth, 1996). Клинические данные свидетельствуют, что в дозе 75 мг/сут аспирин может эффективно снижать риск инсульта и уменьшать вероятность летального исхода от инфаркта миокарда. Экспериментальные лабораторные данные показывают, что низкие дозы аспирина способны полностью ингибировать циклооксигеназу. Поскольку желудочно-кишечные побочные эффекты имеют дозозависимый характер, то применение более низких доз представляется более предпочтительным. Однако остается открытым вопрос, оказывают ли более высокие дозы препарата дополнительное защитное действие, которое перевешивает риск побочных эффектов. В последние годы специалисты пришли к единому мнению, что в лечении кардиоваскулярных заболеваний эффективны низкие дозы аспирина, однако подобного консенсуса нет в отношении использования аспирина в лечении инсульта.

Высказываются противоречивые мнения относительно дозы аспирина, необходимой для снижения риска инсульта, поскольку нет исследований, результаты которых позволили бы недвусмысленно решить эту проблему. Доказано, что более высокие дозы аспирина могут быть эффективны у части больных, резистентных к антиагрегантному действию низких доз аспирина. Возможно, что торможение активности циклооксигеназы — не единственный механизм действия аспирина при цереброваскулярных заболеваниях, поскольку он ацетилирует и целый ряд других белков. Так как низкие дозы аспирина эффективны в предупреждении летального исхода вследствие ишемической болезни сердца и нет данных, подтверждающих, что по механизму окклюзия мозговых сосудов отличается от окклюзии кардиальных сосудов,

представляется вероятным, что низкие дозы аспирина должны быть достаточно эффективными и у больных с инсультом.

Современная практика заключается в назначении низкой дозы аспирина (75 мг/сут) для уменьшения риска сосудистых заболеваний в общей популяции и средних доз (325 мг/сут) — у больных с более высоким риском, причем при появлении существенных побочных эффектов эта доза может быть снижена. Высокие дозы аспирина (1300 мг/сут) показаны лишь в тех случаях, когда цереброваскулярные эпизоды возникают на фоне стандартной терапии.

Самый частый побочный эффект аспирина — желудочно-кишечные расстройства, возникающие у 2–10% больных, принимающих стандартные анальгетические дозы. Этот процент значительно увеличивается (до 30–90%), когда аспирин назначают лицам, ранее страдавшим язвенной болезнью или гастритом. Желудочно-кишечные побочные эффекты включают изжогу, тошноту, дискомфорт в эпигастрии. Эти эффекты имеют дозозависимый характер и объясняются (по крайней мере частично) локальным раздражающим действием препарата на слизистую желудочно-кишечного тракта. В целом, препараты в оболочке, растворяющейся в кишечнике, лучше переносятся большинством пациентов, включая тех, кто ранее страдал язвенной болезнью или гастритом. Кроме того, для предупреждения побочных эффектов рекомендуют принимать аспирин во время еды или вместе с антацидами.

Аспирин следует с осторожностью использовать у больных с активными желудочно-кишечными расстройствами (такими как гастрит или язва), а также у лиц, страдавших этими заболеваниями в прошлом. Для этой категории больных рекомендуется регулярное наблюдение, назначение низкой дозы аспирина и проведение проб на скрытое желудочно-кишечное кровотечение. Осторожность следует соблюдать и при назначении аспирина больным, употребляющим алкоголь или принимающим кортикостероиды. Единственное абсолютное противопоказание к назначению аспирина — редко встречающаяся гиперчувствительность к салицилатам.

Раздражение желудка, вызванное длительным приемом аспирина, может привести к скрытому безболезненному желудочно-кишечному кровотечению. При значительной потере крови может развиваться железодефицитная анемия.

Большинство случаев токсического действия аспирина вызвано применением доз, значительно превышающих те, которые используют для профилактики инсульта. Первыми симптомами острой или хронической интоксикации часто бывают шум в ушах и снижение слуха. Эти проявления обычно проходят при снижении дозы аспирина. При острой передозировке аспирина возникает метаболический ацидоз, проявляющийся сонливостью, спутанностью сознания, тошнотой, гипервентиляцией. При передозировке аспирина возможен летальный исход, связанный с полиорганной недостаточностью.

Тиклопидин. Препарат блокирует агрегацию тромбоцитов, тормозя аденозиндифосфатный путь (Muggay et al., 1994). Как и у аспирина, действие тиклопидина имеет необратимый характер.

В исследовании тиклопидина и аспирина при инсульте (Ticlopidine Aspirin Stroke Study — TASS) сравнивалась эффективность аспирина и тиклопидина в предупреждении повторного инсульта. Результаты исследования показали, что тиклопидин превосходит аспирин по эффективности (Hass et al., 1989). В исследование было включено 3069 больных — частота повторного инсульта с летальным исходом или без летального исхода спустя 3 года после начала лечения составила для тиклопидина 10%, а для аспирина — 13%, таким образом, защитный эффект тиклопидина был на 21% выше. Преимущество тиклопидина сохранялось в течение всего 5-летнего периода исследования.

Диарея, часто сопровождающаяся спазмами в животе, — наиболее частый побочный эффект тиклопидина. Он обычно ослабляется при временном снижении дозы препарата. Синяки, петехии, носовые кровотечения, микрогематурия также отмечены в клиническом испытании, однако желудочно-кишечные кровотечения

наблюдались редко. Как и аспирин, тиклопидин должен быть отменен за неделю до планового оперативного вмешательства.

У небольшого процента больных тиклопидин вызывает изменения крови, обычно в первые 3 месяца лечения. При этом чаще всего встречается нейтропения (2,4%). Реже наблюдается агранулоцитоз, еще более редкие осложнения — апластическая анемия, панцитопения, тромбоцитопения, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, иммунная тромбоцитопения. Каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев лечения тиклопидином следует проводить клинический анализ крови с подсчетом численности тромбоцитов и определением лейкоцитарной формулы. Тиклопидин следует немедленно отменить при выявлении изменений крови либо при развитии инфекции или кровотечения.

Кроме того, при приеме тиклопидина возможны кожные высыпания и зуд, однако они редко бывают выраженными. В клиническом испытании тиклопидина высыпания были выявлены у 5% больных. Обычно они возникали в первые 3 месяца лечения. В некоторых случаях тиклопидин может быть назначен вновь после лекарственных каникул, достаточных для исчезновения сыпи — повторно данный побочный эффект может не развиваться.

Как и аспирин, тиклопидин следует с осторожностью использовать у больных с язвенной болезнью или гастритом в фазе обострения. Но поскольку, в отличие от аспирина, тиклопидин не оказывает раздражающего действия на слизистую желудочно-кишечного тракта, его следует предпочесть аспирину у этой категории больных. Тиклопидин следует с осторожностью использовать и у больных с повышенной кровоточивостью. Безопасность комбинации препарата с аспирином, варфарином и тромболитиками не изучена.

Поскольку тиклопидин метаболизируется в печени, следует соблюдать осторожность и при его назначении пациентам с поражением печени. При печеночной недостаточности он противопоказан.

Клопидогрель. Препарат, химически близкий к тиклопидину, имеет сходный механизм действия. В исследовании показана его эффективность в качестве средства вторичной профилактики ишемических эпизодов (CAPRIE Steering Committee, 1996). При сравнении результатов исследований у больных с инсультом, инфарктом миокарда и поражением периферических сосудов было показано, что в группе, принимавшей клопидогрель, инсульт, инфаркт миокарда или летальный исход, связанный с сосудистыми заболеваниями, отмечен у 9,78% больных, тогда как в группе, принимавшей аспирин, аналогичные эпизоды возникли у 10,64% больных. В отличие от тиклопидина, клопидогрель не вызывает изменений крови. В настоящее время применение препарата с целью вторичной профилактики инсульта одобрено FDA.

Дипиридамола. В исследовании ESPS2 было показано, что прием дипиридамола в дозе 200 мг два раза в день (в виде таблеток с замедленным высвобождением) столь же эффективен, как прием аспирина (25 мг 2 раза в день) у больных с ТИА или малым инсультом в отношении предупреждения инсульта, инфаркта миокарда и летального исхода, связанного с сосудистыми поражениями. В сравнении с плацебо относительное снижение риска инсульта или летального исхода составило 13% для аспирина и 15% для дипиридамола. Показано также, что комбинация дипиридамола (в виде таблеток с замедленным высвобождением) и аспирина более эффективно снижает риск рецидива инсульта (37%), чем применение плацебо и одного аспирина (22%). Лекарственная форма, содержащая 200 мг дипиридамола (с замедленным высвобож-

дением) и 25 мг аспирина, в настоящее время одобрена FDA к применению в качестве средства для вторичной профилактики инсульта.

Гепарин. Представляет собой естественное семейство молекул, обнаруженное в тучных клетках. Препарат, как правило, получают из легких или желудочно-кишечной ткани крупного рогатого скота. Гепарин является гликозамингликаном. Его средний молекулярный вес составляет около 12 000. Поскольку гепарин вводят внутривенно и, следовательно, для него характерно быстрое начало действия, его применяют в тех случаях, когда необходимо получить быстрый антикоагулянтный эффект, например, с целью неотложной вторичной профилактики инсульта. Гепарин применяют у больных с наиболее высоким риском инсульта под контролем лабораторных показателей. Для длительного лечения используют варфарин — антикоагулянт, назначаемый внутрь.

В то время как антиагреганты блокируют агрегацию тромбоцитов и замедляют формирование и рост тромба, гепарин и варфарин непосредственно ингибируют свертывание крови. При введении в достаточных дозах гепарин способен полностью блокировать процесс свертывания крови.

Гепарин действует как катализатор, ускоряя реакцию, в ходе которой антитромбин III нейтрализует тромбин — фермент, способствующий превращению фибриногена в фибрин. Поскольку фибрин — основной тромбоформирующий белок плазмы, блокада его продукции предотвращает тромбообразование. В более низких дозах гепарин предупреждает превращение фактора X в протромбин и далее в тромбин.

Хотя нет прямых клинических доказательств, подтверждающих эффективность гепарина в острой фазе инсульта, его применение подкрепляется данными, указывающими на терапевтическую эффективность варфарина, так как оба препарата тормозят коагуляцию, хотя и за счет разных механизмов. Поскольку антикоагулянтное действие варфарина проявляется медленно, в неотложных ситуациях, когда необходимо получить быстрый эффект (например, при риске повторного эмболического инсульта в первые несколько дней после нарушения мозгового кровообращения), применяют гепарин. Гепарин — быстродействующий антикоагулянт, который используют до тех пор, пока в полной мере не проявится терапевтическое действие варфарина.

Поскольку низкие дозы гепарина всего лишь предупреждают активацию тромбина, они, вероятно, наиболее полезны для предотвращения тромбообразования и, возможно, аналогичны по действию антиагрегантам, предупреждающим агрегацию тромбоцитов (International Stroke Trial, 1996). Высокие дозы гепарина инактивируют тромбин, поэтому они более полезны в тех случаях, когда уже произошла активация тромбина и цель лечения заключается в предотвращении роста тромба. Таким образом, с теоретической точки зрения основное предназначение гепарина заключается в предотвращении развития полной окклюзии частично затромбированной артерии или в предупреждении распространения тромба из одной артерии в другую.

Поскольку гепарин должен быть особенно полезным в тех ситуациях, когда происходит тромбообразование, его обычно используют у больных с церебральной ишемией при прогрессирующей или мерцающей симптоматике, когда вовлечена только часть бассейна пораженной артерии. Так, гепарин показан, если симптомы ишемии

мозга, имея преходящий характер, постоянно возобновляются или нарастают («ТИА-крещендо») либо, став стойкими, имеют тенденцию к прогрессированию (инсульт в развитии). Если симптомы ишемии стабилизировались и инсульт считается завершенным, гепарин не применяют. Поскольку вначале трудно спрогнозировать, как будет развиваться в дальнейшем тот или иной сосудистый эпизод, в острой фазе ишемического инсульта имеет смысл назначать гепарин. После появления симптомов часто происходит нарастание симптоматики, и инсульт, кажущийся завершившимся, на самом деле может прогрессировать. Начинать лечение, направленное на предупреждение распространения инсульта после того, как произошло внезапное расширение зоны ишемии за счет вовлечения дополнительной части сосудистого бассейна, может быть уже слишком поздно.

Применение низкомолекулярного гепарина существенно расширяет терапевтические возможности. Испытание низкомолекулярной фракции гепарина у больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей показало, что при этом состоянии это более эффективное и удобное средство, чем стандартный препарат гепарина.

В небольшом рандомизированном клиническом испытании низкомолекулярный гепарин назначался у больных с инсультом. Результаты показали возможность улучшения неврологического исхода через 6 месяцев (по сравнению с плацебо) при низком риске геморрагических осложнений. Лечение было начато в первые 48 часов после появления симптомов и продолжалось 10 дней, после чего был назначен аспирин (хотя, как правило, назначение аспирина не принято откладывать до 10–12 дня). Поскольку ранняя терапия аспирином признана эффективной, важно сравнить эффективность низкомолекулярного гепарина с аспирином в этой ситуации.

Побочные эффекты гепарина связаны только с его антикоагулянтным действием. Основным побочным эффектом — геморрагии, которые могут варьировать по тяжести от небольших кровоподтеков до крупных кровотечений. Особую озабоченность вызывает способность гепарина приводить к развитию внутричерепных кровоизлияний и способствовать геморрагической трансформации инфаркта. Это требует осторожности при проведении антикоагулянтной терапии у больных с кардиоэмболическим инсультом. Риск геморрагической трансформации наиболее высок в первые 3 дня после инфаркта. В связи с этим рекомендуется отсрочить назначение антикоагулянтов у больных с крупным кардиоэмболическим инсультом. Нет общепризнанного критерия обширности инсульта, но принято считать, что любой инфаркт, вовлекающий более трети полушария мозга, должен быть включен в эту категорию.

Особая осторожность необходима при назначении гепарина больным с высоким риском геморрагических осложнений. К этой категории относятся послеоперационные больные, больные с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, например, язвенной болезнью, дивертикулитом или колитом. Отсутствие достоверной информации о терапевтической эффективности гепарина у больных с инсультом затрудняет оценку соотношения риска и пользы гепарина. Предполагают, что антиагреганты или низкие дозы варфарина могут использоваться вместо гепарина при значительном риске кровотечения.

Гепарин способен также вызвать острую обратимую тромбоцитопению, непосредственно влияя на тромбоциты или стимулируя продукцию антител, способствующих гепарин-зависимой агрегации тромбоцитов. Поскольку тромбоцитопения может быть легкой, даже при длительной терапии, лечение гепарином необходимо отменять только при значительном падении численности тромбоцитов (ниже $100\,000/\text{мм}^3$). Хотя аллергические реакции возможны, они наблюдаются редко.

Варфарин. Несколько факторов свертывания крови в процессе активации подвергаются карбоксилированию — ферментативной реакции, протекающей с участием витамина К. Нарушая метаболизм витамина К, варфарин уменьшает продукцию этих факторов и, следовательно, тормозит тромбообразование.

Важно заметить, что варфарин не напрямую влияет на процесс свертывания крови и не инактивирует уже функционирующие факторы свертывания, поэтому начало его действия зависит от времени, в течение которого происходит метаболизм активированных факторов. Обычно для достижения максимального эффекта варфарина требуется несколько дней его регулярного приема. Прием повышенной дозы в первые несколько дней лечения не ускоряют наступления эффекта, но может затруднить достижение стабильной дозы.

Способность варфарина снижать риск кардиоэмболического инсульта хорошо установлена. Его эффективность доказана многолетним опытом применения у больных с пороками сердца и искусственными клапанами, у которых риск инсульта наиболее высок. До недавнего времени мерцательная аритмия, не связанная с клапанным пороком сердца, не рассматривалась как показание к назначению варфарина. Однако в нескольких последних клинических испытаниях было показано, что у этой категории больных варфарин снижает риск инсульта на 68%, не повышая вероятность крупных геморрагических осложнений. В двух из этих исследований варфарин сравнивался с аспирином. В одном из исследований аспирин в дозе 75 мг/сут не оказывал сколько-нибудь существенного положительного влияния, в другом — аспирин в дозе 325 мг/сут снижал риск инсульта у этой категории больных, причем эффект был особенно выражен у больных с артериальной гипертензией.

При этом было показано, что варфарин превосходит по эффективности аспирин, а риск геморрагических осложнений при его применении не столь высок, как это принято считать (Atrial Fibrillation Investigators, 1994). Таким образом, варфарин может считаться препаратом выбора у комплаентных больных с мерцательной аритмией. Исключение составляют более молодые лица, не имеющие других факторов риска инсульта (например, артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения, заболеваний сердца). Риск инсульта у этих больных с изолированной мерцательной аритмией не столь высок, чтобы оправдать применение варфарина (Morley et al., 1996).

Варфарин редко вызывает какие-либо существенные побочные эффекты, не связанные с его антикоагулянтным действием. Как и в случае гепарина, геморрагии от небольших кровоподтеков до эпизодов массивного кровотечения — основной побочный эффект варфарина.

Безопасность длительного приема варфарина подтверждена во многих исследованиях по широкому кругу показаний. Геморрагические осложнения обычно связаны с повышенным уровнем антикоагулянта в плазме, что требует регулярного контроля за состоянием больного (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators, 1996). Однако геморрагические осложнения могут возникать даже при терапевтической концентрации препарата в крови — при возникновении язвы желудка или травме.

Варфарин может индуцировать развитие некрозов, но это осложнение встречается редко. Большинство подобных случаев отмечено у женщин и возникает в начале лечения, хотя и не всегда после первого приема препарата. Некроз вовлекает кожу и подкожные ткани в тех регионах, где наиболее выражена подкожно-жировая клетчатка — в области живота, грудной клетки, ягодиц, бедер.

Изредка при лечении варфарином возникают аллергические реакции и дерматит. Описан и целый ряд желудочно-кишечных расстройств (тошнота, рвота, диарея).

Таблица 15.2. Перечень препаратов

тАП (рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, активаз, альтеплаза). Доза для внутривенного введения — 0,9 мг/кг (не выше 90 мг)
Аспирин. Назначается в дозе 325 мг/сут в виде таблетки в оболочке, растворяющейся в кишечнике. Доза снижается до 75 мг/сут при появлении выраженного желудочно-кишечного дискомфорта
Тиклопидин (тиклид). Обычная доза 250 мг, назначается внутрь 2 раза в день вместе с едой. Клинический анализ крови с подсчетом числа тромбоцитов и определением лейкоцитарной формулы проводится перед началом лечения, в последующем — каждые 2 недели первые 3 месяца лечения. В дальнейшем гематологическое исследование выполняют по клиническим показаниям
Клопидогрель (плавикс). Назначают внутрь в дозе 75 мг один раз в день
Аспирин/дипиридамол с замедленным высвобождением (агрепокс). В 1 капсуле препарата содержится 25 мг аспирина и 200 мг дипиридамола с замедленным высвобождением. Назначают по 1 капсуле 2 раза в день
Гепарин. Внутривенное введение гепарина в полной дозе проводят под контролем частичного тромбoplastинового времени (на фоне лечения этот показатель должен быть увеличен в 2 раза по сравнению с контролем). Наилучший контроль уровня антикоагуляции обеспечивается при постоянной инфузии гепарина с помощью инфузионной помпы со скоростью 1000 единиц в час. У больных без сформировавшегося церебрального инфаркта для получения более быстрого эффекта гепарин вводят болюсом в дозе от 2500 до 5000 единиц. Частичное тромбoplastиновое время следует измерять каждые 4 ч до стабилизации показателя. В связи с риском внутричерепных геморрагических осложнений у больных с инфарктами инфузию начинают без начального болюса. Риск геморрагических осложнений наиболее велик сразу после введения болюса. Поскольку после внутривенного введения препарата антикоагулянтный эффект наступает быстро, терапию следует тщательно контролировать и максимально индивидуализировать, чтобы свести к минимуму риск геморрагических осложнений. В отсутствие терапевтического эффекта в первые 4 часа скорость инфузии следует увеличить до 1200 единиц в час
Варфарин (кумадин). Терапия проводится под контролем международного нормализованного соотношения (International Normalized Ratio) — МНО, представляющего собой калиброванный аналог протромбинового времени. У больных с высоким риском инсульта (например, при наличии искусственного клапана сердца или рецидивирующей системной эмболии) МНО доводят до более высокого уровня (3–5). У всех других больных МНО поддерживают на более низком уровне (2–3). Лечение начинают с дозы 5 мг/сут, которую сохраняют до тех пор, пока МНО не начнет повышаться. МНО следует контролировать ежедневно до тех пор, пока он не стабилизируется, а затем еженедельно и, наконец, ежемесячно. Каждый раз для достижения желаемого значения МНО дозу меняют на небольшую величину

Варфарин противопоказан при беременности, так как может спровоцировать множественные аномалии развития плода и мертворождение. Поскольку гепарин не пересекает плацентарный барьер, в тех случаях, когда антикоагулянтная терапия абсолютно необходима во время беременности, предпочтение следует отдавать именно ему.

Крайнюю осторожность следует соблюдать при назначении варфарина пациенту, имеющему склонность к кровотечениям.

При длительном лечении варфарином важно учитывать возможность взаимодействия с другими препаратами: эффективность варфарина может повышаться или понижаться под влиянием тех или иных лекарственных средств. Например, ряд препаратов может влиять на метаболизм варфарина или факторов свертывания крови. Поскольку такой эффект бывает временным, при одновременном приеме других препаратов может потребоваться неоднократная коррекция дозы варфарина.

Взаимодействие лекарственных средств может приводить к угрожающим жизни состояниям, поэтому пациент должен проинформировать врача о каждом новом препарате, который

он начинает принимать. Алкоголь и безрецептурные средства также могут взаимодействовать с варфарином, особенно препараты, содержащие значительные количества витаминов К и Е. Лабораторный контроль следует усилить до тех пор, пока эффект нового препарата не станет известным, а показатели свертывания крови не стабилизируются.

Перспективы лечения антиагрегантами и варфарином

Хотя аспирин снижает вероятность инсульта у больных, перенесших ранее инсульт или ТИА, у многих больных, несмотря на лечение, инсульты тем не менее повторяются. Низкая стоимость и благоприятный профиль побочных эффектов делает аспирин препаратом выбора для длительной терапии больных с высоким риском инсульта. Больные, которые не переносят аспирин, могут лечиться тиклопидином или клопидогрелем (табл. 15.2). При плохой переносимости стандартных доз аспирина может применяться комбинация малых доз аспирина и дипиридамола с замедленным высвобождением. Клопидогрель и комбинация аспирина с дипиридамолом имеют преимущество перед тиклопидином, благодаря более благоприятному профилю побочных эффектов.

В том случае, если на фоне лечения аспирином возникают повторные ишемические инсульты или ТИА, на практике часто переходят к лечению варфарином. Однако эта практика основана на ошибочном мнении, согласно которому аспирин должен обязательно предотвращать инсульты. Поскольку некоторые больные бывают резистентными к действию аспирина, их целесообразнее перевести на клопидогрель или тиклопидин, а не на варфарин.

Нейропротекция

В настоящее время нет нейропротекторных средств, эффективность которых при инсульте была бы убедительно доказана. Хотя в эксперименте многие препараты продемонстрировали существенный нейропротекторный эффект, в клинических испытаниях его пока показать не удалось.

При кардиальной ишемии существуют хорошо разработанные стратегии, которые одновременно восстанавливают перфузию и защищают миокард от повреждения, вызванного недостаточным энергообеспечением. Методы нейропротекции также направлены на повышение устойчивости клеток головного мозга к ишемии и восстановление их функции после возобновления кровоснабжения. Протективная терапия при кардиальной ишемии снижает нагрузку на сердце. Энергетические потребности миокарда уменьшаются при назначении средств, снижающих пред- и постнагрузку. Подобное лечение способствует тому, что функция сердца сохраняется дольше и позволяет отсрочить развитие энергетической недостаточности и повреждения клеток. Можно полагать, что при ишемии мозга снижение энергетической потребности также способно защитить клетки от ишемии и способствовать их восстановлению.

Благодаря созданию модели ишемии мозга на культуре тканей оказалось возможным установить факторы, определяющие чувствительность нейронов. Любопытно, что эти факторы аналогичны тем, которые имеют значение для чувствительности сердечной мышцы.

Устойчивость к повреждению определяется способностью к сохранению и восстановлению клеточного гомеостаза. Основные задачи клеток — поддержание ионных градиентов и окисление клеточного «топлива» для получения энергии. Хотя нейроны поддерживают

1. Участок связывания с лигандом
2. Рецепторный канал
3. Участки связывания с модуляторами

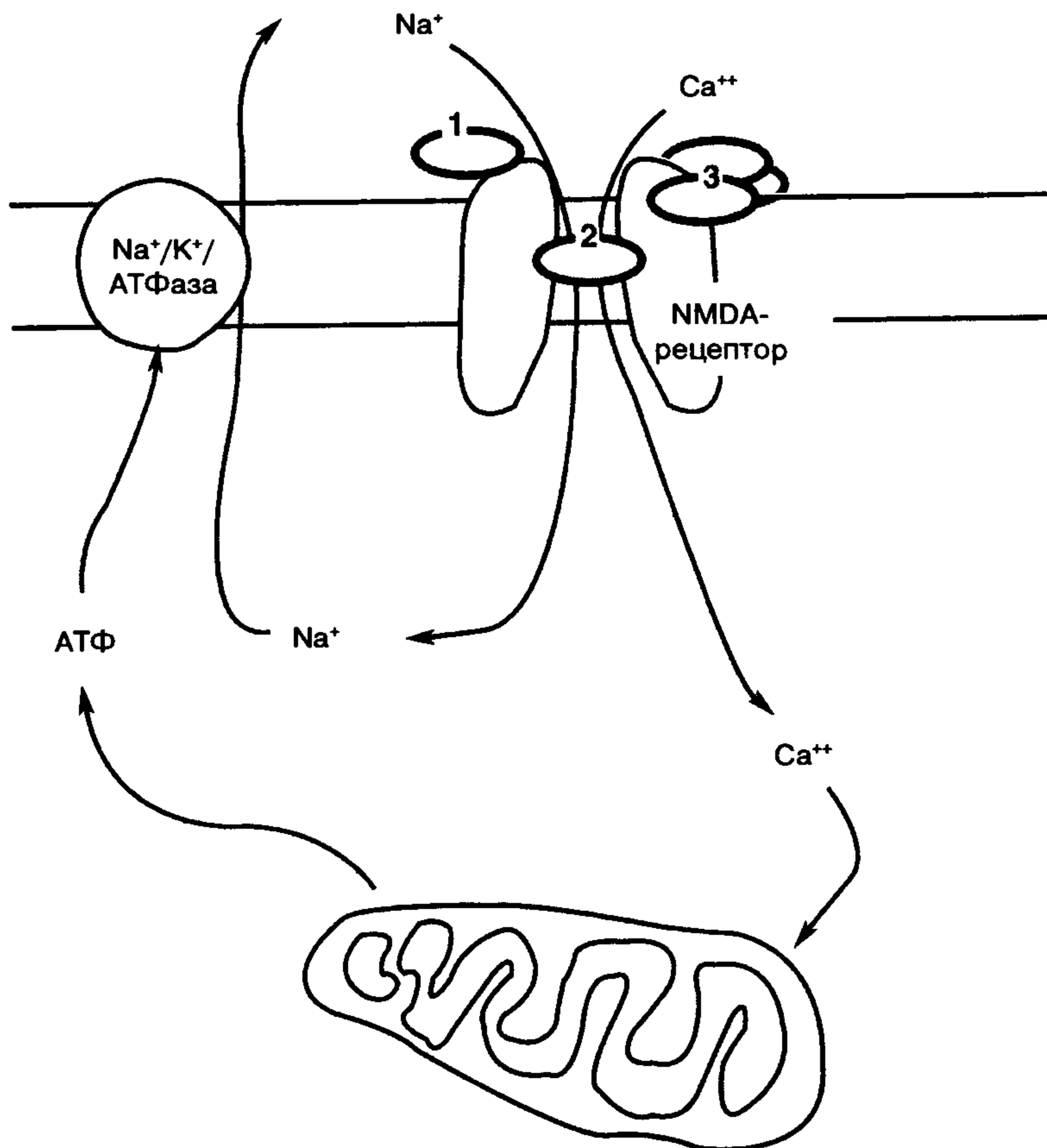


Рис. 15.3. NMDA-рецептор и «ионный стресс» во время ишемии.

Предполагают, что NMDA-рецептор играет ключевую роль в развитии ишемии, поскольку содержащийся в нем ионный канал в открытом состоянии пропускает через массивный ток ионов. Причем, как показано на рисунке, этот канал проницаем и для натрия, и для кальция. Энергия, вырабатываемая митохондриями в форме АТФ, потребляется Na^+/K^+ АТФазой, которая выкачивает ионы натрия из клетки. Митохондрии выполняют буферную функцию по отношению к ионам кальция, что может влиять на энергетический статус клетки. На рисунке не отражены многие потенциально важные взаимодействия между натрием, кальцием, системами второго посредника и процессами энергообеспечения.

Сложная структура NMDA-рецептора представлена в виде трех пронумерованных участков. *Участок 1* представляет собой зону связывания с лигандом — возбуждающим нейромедиатором глутаматом. Этот участок может быть блокирован конкурентными антагонистами рецептора, например, APV или CPP. *Участок 2* — зона связывания внутри ионного канала. Если этот участок блокируется неконкурентным антагонистом, например, МК-801 или церестатом, движение ионов через канал прекращается. *Участок 3* представляет собой комплекс модуляторных участков, в том числе участок связывания с глицином и полиаминами. Описан также участок, чувствительный к окислению и восстановлению. Все три указанных участка могут быть мишенью для нейропротекторных средств

градиент концентрации целого ряда ионов, нарушение кальциевого градиента представляется наиболее важным фактором, вызывающим повреждение клетки (Choi, 1995). Условием сохранения целостности клеточных структур является также строгий контроль за протеканием окислительных процессов. Нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза с развитием окислительного стресса является важнейшим фактором повреждения клетки. Предполагают, что окислительный стресс наиболее выражен во время реперфузии, однако клеточный гомеостаз нарушается и самой ишемией. Свободные радикалы, повышение уровня которых характерно для окислительного стресса, возникают не только в процессе митохондриальных окислительных реакций, но и как побочный продукт внутриклеточных сигнальных процессов. Таким образом, поддержание кальциевого гомеостаза и меры по ограничению продукции свободных радикалов могут ослаблять повреждение клеток при ишемии мозга.

Глутамат и NMDA-рецепторы. Одним из наиболее важных факторов повреждения нейронов являются возбуждающие аминокислоты, из которых наибольшее значение имеет глутаминовая кислота (глутамат). Возбуждающий эффект оказывают и другие эндогенные соединения, в том числе аспарагиновая кислота (аспартат), N-ацетил-аспартат-глутаминовая кислота и хинолиновая кислота.

Фармакологические и биохимические исследования выявили четыре основных семейства рецепторов возбуждающих аминокислот. Три из них — ионотропные рецепторы, представляющие собой ионные каналы, состояние которых модулируется взаимодействием рецептора с лигандом. Четвертый тип — метаботропный рецептор, сопряженный с системой второго посредника с помощью G-протеина.

Из трех ионотропных рецепторов особенно интенсивно изучено семейство NMDA-рецепторов (N-methyl-D-aspartate) (рис. 15.3). Этот тип рецепторов может играть ключевую роль в повреждении нейронов, так как его ионный канал проницаем как для натрия, так и для кальция. Поскольку кальций играет ведущую роль в развитии клеточного повреждения, неудивительно, что блокада NMDA-рецепторов оказывает нейропротекторный эффект в экспериментальной модели ишемии мозга у лабораторных животных. Хотя существуют данные о том, что блокада и других ионотропных рецепторов возбуждающих аминокислот способна оказать протекторный эффект в культуре тканей и экспериментальных моделях инсульта, только антагонисты NMDA-рецепторов в настоящее время проходят крупномасштабные клинические испытания. Учитывая важную роль возбуждающих аминокислот в функционировании мозга, можно предположить, что препараты, блокирующие рецепторы этих веществ, будут обладать многочисленными, а, возможно, и весьма серьезными побочными эффектами. Препреклинические и клинические испытания показывают, что хотя эти средства оказывают негативное влияние на когнитивные функции и вызывают седативный эффект, в целом они относительно безопасны — возможно, в силу того, что за пределами ЦНС рецепторы возбуждающих аминокислот крайне немногочисленны.

В случае сердечной мышцы для повышения резистентности миоцитов к повреждению достаточно снизить рабочую нагрузку. С этой целью могут быть предприняты весьма радикальные меры, подобные тем, что используются для защиты сердца при трансплантации. Тем не менее, этот подход имеет предел, поскольку нагрузка не должна быть снижена до уровня, когда может пострадать функция сердца. В головном мозге нет необходимости полностью блокировать все возбуждающие системы и вызывать кому с тем, чтобы защитить нейроны от ишемии. Разумеется, цель заключается не в том, чтобы сделать нейроны неуязвимыми по отношению к ишемии, а скорее — повысить их устойчивость по отношению к негативным эффектам снижения перфузии, возникающего вследствие окклюзии артерии.

Накоплено большое количество доказательств, полученных на тканевых культурах и экспериментальных животных, согласно которым антагонисты глутаматных рецепторов повышают устойчивость нейронов к ишемическому повреждению (Hossmann, 1994a). Первоначальные исследования на животных были основаны на создании глобальной ишемии,

имитирующей остановку сердца. При этом перфузия на короткое время (менее чем на 30 мин) снижалась до очень низкого уровня. В этом случае повреждение ограничивается наиболее чувствительными участками мозга и наиболее заметно в гиппокампе. Особенность этой модели состоит в отставленном характере повреждения нейронов: нейроны гиппокампа в течение нескольких дней после ишемии выглядят интактными и лишь в последующем подвергаются дегенерации. Отставленный характер повреждения оставляет возможность спасения нейронов в течение некоторого периода времени с помощью блокады глутаматных рецепторов. На этой модели было показано, что при ишемии происходит резкое увеличение уровня внеклеточного глутамата. Высокий уровень глутамата может играть важную роль в инициации повреждения нейронов. Однако его неблагоприятное влияние может сказываться и в период восстановления, поскольку антагонисты глутаматных рецепторов обеспечивают протекторный эффект даже в том случае, когда вводятся спустя несколько часов после ишемического эпизода.

Более адекватна процессам, возникающим при инсульте, модель фокальной ишемии, которая создается путем закупорки одного из сосудов. Антагонисты глутаматных рецепторов оказались эффективными и на этой модели.

Вероятно, ишемическое повреждение нейронов в зоне пенумбры происходит медленно на фоне низкой перфузии, метаболического и ионного стресса, вызванного воздействием возбуждающих аминокислот, которое повышает чувствительность тканей к ишемии и усугубляет энергетический дефицит. Повторяющаяся деполяризация нейронов, регистрируемая в зоне пенумбры и связанная с перемещениями ионов и сдвигами pH, может способствовать повреждению ишемизированной ткани.

Важно определить продолжительность периода от момента появления симптомов, в течение которого имеет смысл начинать лечение. Известно, что тромболитическую терапию нужно проводить как можно раньше. В противном случае резко возрастает риск геморрагических осложнений, сводящий на нет все достижения реперфузии. Однако продолжительность «терапевтического окна» для нейропротекторных средств до сих пор не определена. В эксперименте продолжительность периода, в течение которого сохраняется возможность уменьшить повреждение нейронов, зависит от модели и тяжести ишемии, а также от применяемого нейропротекторного средства. В некоторых случаях препарат оказывается эффективным только в том случае, если его вводят до начала ишемии. В других случаях повреждение удастся ослабить, если препарат назначают в течение 24 часов после воздействия ишемии. Клиническая ситуация более сложна. В отличие от стандартных условий экспериментальной модели, у больного степень окклюзии сосуда может меняться во времени. Существует также риск расширения зоны ишемии во время первых нескольких дней после инсульта (Garcia et al., 1996). Таким образом, отставленная терапия может скорее защищать зоны, которые подвергнутся ишемии в ближайшем будущем, а не способствовать восстановлению уже поврежденных участков.

Нейропротекторные средства

Если рассматривать протекцию в контексте метаболического стресса, становится ясным, почему столь разные средства способны ослабить ишемическое повреждение клеток в культурах тканей или у экспериментальных животных. В настоящее время целый ряд веществ с предполагаемым нейропротекторным действием проходят клинические испытания, в том числе III фазы.

Церестат. Церестат — неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов. Препарат относительно недавно испытывался в исследовании III фазы, однако оно было приостановлено. Основными побочными эффектами, связанными с блокадой NMDA-рецепторов, были сонливость и психотомиметическое действие. Следует напомнить, что фенциклидин (психоактивное вещество, вызывающее злоупотребление) и кетамин (диссоциативный анестетик) также являются

неконкурентными антагонистами NMDA-рецепторов. Одна из наиболее важных проблем, связанных с разработкой антагонистов NMDA-рецепторов, — определение дозы, которая оказывает нейропротекторный, но не психотомиметический эффект.

Кервен (налмефен). Кервен — антагонист опиоидных рецепторов, который уже применялся клиницистами для блокирования эффектов опиоидов. Антагонист опиоидных рецепторов оказывает нейропротекторный эффект на моделях инсульта у экспериментальных животных, возможно, благодаря своей способности тормозить высвобождение глутамата.

Просинан (лубелузол). Механизм действия просинапа остается неизвестным, хотя показано, что он ослабляет повреждение культуры тканей, опосредованное активацией глутаматных рецепторов (Diener et al., 1996; Lesage et al., 1996; Maise et al., 1997).

Цитиколин (цитидила дифосфохолин). Действие цитиколина, по-видимому, не связано с торможением глутаматергической передачи. Цитиколин — натуральное вещество, служащее предшественником в процессе синтезе липидов. Фармакокинетические исследования показывают, что после приема внутрь в процессе метаболизма он в основном распадается на две составные части — цитидин и холин. У крыс назначаемый внутрь цитиколин изменяет липидный состав головного мозга. В недавних клинических испытаниях, проводившихся с целью проверки нейропротекторных свойств препарата, препарат, введенный не позднее 24 часов после появления симптомов, оказался неэффективным.

В недавних двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаниях у больных с инсультом не удалось также продемонстрировать нейропротекторную активность агониста ГАМК-рецепторов клонетиазола.

ДРУГИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Хирургическое лечение

Североамериканское исследование эндартерэктомии у больных с клинически проявившимся каротидным стенозом (The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial — NASCET) продемонстрировало эффективность эндартерэктомии у больных со стенозом сонных артерий, превышающим 70% на стороне поражения. Важно отметить, что исследование не дифференцировало поражения, связанные с вовлечением крупных и мелких сосудов, а также инсульт и ТИА. Исследование показало, что у этой группы высок риск повторного инсульта, особенно в первые несколько недель после ишемического эпизода. Это подтверждает мнение, что максимальный эффект эндартерэктомии достигается в том случае, когда оперативное вмешательство выполняется как можно быстрее — в течение нескольких дней после первого ишемического эпизода.

ЛИТЕРАТУРА

Albers G.W. Atrial fibrillation and stroke. Three new studies, three remaining questions. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 1443–1448.

- Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 1449–1457.
- Choi D.W. Calcium: Still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death. *Trends Neurosci.* 1995; 18: 58–60.
- Diener H.C., Hacke W., Hennerici M. et al. Lubeluzole in acute ischemic stroke. A double-blind, placebo-controlled phase II trial. Lubeluzole International Study Group. *Stroke.* 1996; 27: 76–81.
- Eliasziw M., Rankin R.N., Fox A.J. et al. Accuracy and prognostic consequences of ultrasonography in identifying severe carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Stroke.* 1995; 26: 1747–1752.
- Feldmann E., Levine S.R. Cerebrovascular disease with antiphospholipid antibodies: Immune mechanisms, significance, and therapeutic options. *Ann. Neurol.* 1995; 37 (suppl. 1): S 114–S 130.
- Garcia J.H., Lassen N.A., Weiller C. et al. Ischemic stroke and incomplete infarction. *Stroke.* 1996; 27: 761–765.
- Gasecki A.P., Eliasziw M., Ferguson G.G. et al. Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: Results from NASCET. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *J. Neurosurg.* 1995; 83: 778–782.
- Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *J.A.M.A.* 1995; 274: 1017–1025.
- Hass W.K., Easton J.D., Adams H.J. et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 501–507.
- Hossmann K.A. Glutamate-mediated injury in focal cerebral ischemia: The excitotoxin hypothesis revised. *Brain. Pathol.* 1994a; 4: 23–36.
- Hossmann K.A. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann. Neurol.* 1994b; 36: 557–565.
- Kallmes D.F., Omary R.A., Dix J.E. et al. Specificity of MR angiography as a confirmatory test of carotid artery stenosis. *Am. J. Neuroradiol.* 1996; 17: 1501–1506.
- Lesage A.S., Peeters L., Leysen J.E. Lubeluzole, a novel long-term neuroprotectant, inhibits the glutamate-activated nitric oxide synthase pathway. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1996; 279: 759–766.
- Maiese K., TenBroeke M., Kue I. Neuroprotection of lubeluzole is mediated through the signal transduction pathways of nitric oxide. *J. Neurochem.* 1997; 68: 710–714.
- Morley J., Marinchak R., Rials S.J., Kowey P. Atrial fibrillation, anticoagulation, and stroke. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 38 A–44 A.
- Murray J.C., Kelly M.A., Gorelick P.B. Ticlopidine: A new antiplatelet agent for the secondary prevention of stroke. *Clin. Neuropharmacol.* 1994; 17: 23–31.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1581–1587.
- Patrono C., Roth G.J. Aspirin in ischemic cerebrovascular disease. How strong is the case for a different dosing regimen? *Stroke.* 1996; 27: 756–760.
- Powers W.J. Acute hypertension after stroke: The scientific basis for treatment decisions. *Neurology.* 1993; 43: 461–467.
- The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 409–416.
- Study design of the International Stroke Trial (IST), baseline data, and outcome in 984 randomized patients in the pilot study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1996; 60: 371–376.

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

Ф. М. Катрер, К. Вебер, М.А. Москович

Головная боль — частое расстройство, возникающее у 90% человечества, служащее одной из наиболее частых причин обращения к врачу и одной из трех самых частых причин временной нетрудоспособности. Головная боль — не отдельное заболевание, а симптом, который иногда бывает весьма важным признаком, предупреждающим о серьезной патологии. Иногда причину головной боли можно выявить с помощью лабораторного исследования или нейровизуализации. Если эта причина установлена, то головную боль часто (но не всегда) удается устранить при адекватной терапии основного заболевания. Если же причина боли не установлена или ее лечение не привело к регрессу головной боли, то возникает необходимость в симптоматической фармакотерапии головной боли и сопутствующих нарушений. Фармакотерапия головной боли в основном имеет эмпирический характер и предполагает использование различных средств. Хронические формы головной боли могут требовать не только лечения, направленного на купирование приступа боли, но и профилактической терапии, направленной на снижение частоты и тяжести приступов. Механизм действия многих средств лечения головной боли недостаточно изучен. По мере углубления понимания патогенеза первичных форм головной боли создаются условия для разработки более эффективных и безопасных препаратов.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СУБСТРАТ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

Современные представления о происхождении головной боли сформировались в последние 60 лет. Мозговые оболочки, оболочечные и мозговые сосуды — основные внутричерепные структуры, генерирующие головную боль. В конце 30-х и 40-х годах исследования на бодрствующих пациентах, подвергавшихся краниотомии, показали, что электрическая и механическая стимуляция кровеносных сосудов мозговых оболочек вызывает интенсивную пронизывающую одностороннюю головную боль (Ray, Wolff, 1940; Penfield, 1935). Аналогичная стимуляция паренхимы мозга не вызывала боли. Мелкие псевдоуниполярные ветви тройничного (V черепного) нерва и верхних шейных сегментов, иннервирующих оболочки и оболочечные сосуды — основной источник притока соматосенсорной афферентации, создающей ощущение боли в голове. При активации этих немиелинизированных С-волокон ноцицептивная информация от периваскулярных окончаний проходит через узел тройничного нерва (Mayberg et al., 1981, 1984) и переключается через синапсы на нейроны второго порядка в поверхностной

пластине каудального ядра тройничного нерва в продолговатом мозге. Эти преимущественно афферентные нейроны содержат субстанцию Р, пептид, связанный с геном кальцитонина (Calcitonin Gen-related Peptide — CGRP), нейрокинин А и другие нейромедиаторы в центральной и периферической (то есть оболочечной) частях аксонов.

Каудальное ядро тройничного нерва получает также афферентацию от более роstralных ядер тройничного нерва (Kruger, Young, 1981), околоводопроводного серого вещества, большого ядра шва (Sessle et al., 1981), нисходящих корковых ингибиторных систем (Sessle et al., 1981; Wise, Jones, 1977) и является ключевым звеном в регуляции головной боли. О роли центральных тригеминальных проекций в передаче ноцицептивной информации известно мало. Тем не менее, полагают, что нейроны второго порядка в каудальном ядре тройничного нерва передают ноцицептивную информацию другим стволовым и подкорковым структурам, в том числе более роstralным частям трогеминального комплекса (Jacquin et al., 1990), стволовой ретикулярной формации (Renehan et al., 1986), парабрахимальным ядрам (Bernard et al. 1986; Hayashi, Tabata, 1990) и мозжечку (Huerta et al., 1983; Mante St. John, Tracey, 1987). От роstralных ядер ноцицептивная информация передается в лимбические области, обеспечивающие эмоциональные и вегетативные реакции на боль (Bernard et al., 1989). Проекция посылаются также от каудального ядра тройничного нерва к вентробазальному (Huang, 1989; Jacquin et al., 1990; Kemplay, Webster, 1989; Mante St. John, Tracey, 1987), заднему (Peschanski, 1984; Shigenaga et al., 1983) и медиальному таламусу (Craig, Burton, 1981). От вентробазального таламуса нейроны посылают аксональные проекции к соматосенсорной коре, функция которой заключается в определении локализации и характера боли. Медиальный таламус проецируется на лобную кору, обеспечивающую аффективную реакцию на боль. Но, по имеющимся данным, медиальный таламус может участвовать в передаче как аффективного, так и дискриминативного компонентов болевого ощущения (Bushnell, Duncan, 1989). Модуляция ноцицептивной афферентации может происходить на одном или нескольких уровнях — от тройничного нерва до церебральной коры, и каждый из этих уровней представляет собой потенциальную мишень для действия лекарственных средств.

ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА ГОЛОВНОЙ БОЛИ

Возможности фармакотерапии головной боли по-прежнему ограничены в связи с недостаточным пониманием ее патогенеза. Проверить ту или иную гипотезу трудно, поскольку головная боль имеет преходящий характер, а во время приступа у пациентов часто возникают выраженный дискомфорт и рвота, что затрудняет их участие в исследовании. Создание экспериментальной модели головной боли на животных также наталкивается на ряд трудностей в связи ограниченностью знаний об основных механизмах головной боли, а также в силу того, что головная боль часто является лишь частью симптомокомплекса, некоторые компоненты которого могут развиваться за 24 ч до появления собственно головной боли. Причины головной боли исключительно вариabельны. У некоторых больных с помощью нейровизуализации или других дополнительных методов обследования удается идентифицировать структурные или воспалительные изменения, являющиеся источником боли. У больных, страдающих от вторичной головной боли, лечение основного заболевания часто приводит

к устранению головной боли. Тем не менее подавляющее большинство пациентов страдает от первичных форм головной боли, таких как мигрень или головная боль напряжения, при которых физикальное и дополнительные методы исследования не выявляют каких-либо отклонений. Из различных первичных форм головной боли патогенез мигрени изучался наиболее активно. Традиционные теории патогенеза мигрени можно разделить на две категории.

Вазогенная теория

В конце 1930-х годов доктор Гарольд Вульф (H. Wolff) с сотрудниками обнаружил, что: 1) экстракраниальные сосуды во время приступа мигрени у многих больных растягиваются и пульсируют, что может иметь важное значение в патогенезе головной боли; 2) стимуляция интракраниальных сосудов у бодрствующего больного вызывает ипсилатеральную головную боль; 3) сосудосуживающие средства, например, алкалоиды спорыньи, прерывают головную боль, в то время как сосудорасширяющие средства (например, нитраты) — провоцируют приступ. Основываясь на этих наблюдениях, Wolff предположил, что сужение интракраниальных сосудов может быть ответственно за возникновение мигренозной ауры, а головная боль возникает в результате рикошетного расширения и растяжения черепных сосудов и активации периваскулярных ноцицептивных окончаний.

Нейрогенная теория

Согласно альтернативной — нейрогенной — теории, генератором мигрени является головной мозг, а индивидуальная чувствительность отражает порог, свойственный этому органу. Сторонники этой теории утверждают, что сосудистые изменения, возникающие во время приступа мигрени, — это следствие, а не причина мигрени. Они обращают внимание на то, что приступы мигрени часто сопровождаются целым рядом неврологических симптомов, которые имеют либо фокальный характер (аура), либо вегетативный характер (продром) и которые нельзя объяснить вазоконстрикцией в бассейне какого-либо сосуда.

Возможно, что ни одна из этих гипотез сама по себе не в состоянии объяснить происхождение мигрени или других форм первичной головной боли. Головная боль, в том числе и мигрень, вероятно, возникает в результате действия многих факторов (включая генетические и приобретенные), некоторые из которых связаны с функцией головного мозга, другие — с кровеносными сосудами или циркулирующими биологически активными веществами. Так, ученые (Orhoff et al., 1996) сообщили о том, что семейная гемиплегическая мигрень вызывается точечной мутацией в гене, кодирующем α_1 -субъединицу кальциевого канала P/Q.

ОБСЛЕДОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ИНТЕНСИВНОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ В ОТДЕЛЕНИИ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ

Оптимальное лечение пациента, доставленного в отделение неотложной помощи с интенсивной головной болью, невозможно быстрой диагностики. При этом в первую очередь необходимо решить, идет ли в данном случае речь о тяжелом приступе

первичной головной боли либо боль имеет вторичный характер и связана с потенциально опасным заболеванием (Cutrer, 1995; Edmeads, 1988). Некоторые элементы анамнеза и физикального осмотра имеют ключевое значение в этой дифференциальной диагностике.

Анамнестические данные, указывающие на связь головной боли с «серьезным» заболеванием

1. Если больной никогда не испытывал ранее подобной головной боли, вероятность симптоматической головной боли повышается. Если подобные приступы отмечались ранее на протяжении многих месяцев или лет, то это скорее указывает на доброкачественное состояние. В возрасте старше 40 лет вероятность первого приступа мигрени снижается, а вероятность наличия опухоли или другой внутричерепной патологии повышается.
2. Если головная боль начинается внезапно, достигает максимальной интенсивности в течение нескольких минут и сохраняется несколько часов, — это всегда повод для серьезного обследования. Головную боль, возникшую при субарахноидальном кровоизлиянии, больные описывают как ощущение, «будто по голове ударили бейсбольной битой». При первичных формах головной боли, например мигрени или головной боли напряжения, боль достигает максимума не менее чем за полчаса или час. Хотя при кластерной головной боли ощущения быстро нарастают, они обычно сохраняются не дольше 3 часов.
3. При изменении сознания или психического статуса в предшествующем периоде или одновременно с головной болью необходимо дополнительное обследование. Хотя больные мигренью могут выглядеть усталыми, особенно после длительной рвоты или в связи с применением большой дозы анальгетиков, спутанность или помрачение сознания при первичной головной боли наблюдаются крайне редко. Эти симптомы скорее указывают на внутричерепное кровоизлияние или инфекцию центральной нервной системы, хотя возможны и при таких нечетко очерченных и трудно диагностируемых синдромах, как базилярная мигрень.
4. При недавней или сопутствующей инфекции экстракраниальной локализации (например, в легких, придаточных пазухах, сосцевидном отростке) риск вторичной головной боли повышается. Эти инфекционные очаги могут служить источником для последующего развития инфекции ЦНС, например, менингита или абсцесса мозга.
5. Если головная боль возникает на фоне интенсивной физической нагрузки или физического усилия либо вскоре после травмы головы и шеи, следует предполагать субарахноидальное кровоизлияние или расслоение сонной артерии. Головная боль, вызываемая физическим усилием, и коитальная мигрень встречаются относительно редко. Быстрое развитие головной боли на фоне интенсивной физической нагрузки, особенно при наличии легкой травмы головы и шеи, должны вызывать подозрения о расслоении сонной артерии или внутричерепном кровоизлиянии.
6. Распространение боли ниже границы шеи в область спины нетипично для мигрени и может указывать на раздражение мозговых оболочек в результате инфекции или кровоизлияния.

Другие анамнестические данные, которые могут помочь при диагностике интенсивной головной боли

1. **Семейный анамнез.** Мигрень нередко имеет семейный характер, тогда как вторичная головная боль обычно спорадическая.
2. **Принимаемые лекарственные средства.** Некоторые лекарственные средства способны вызывать головную боль, а антикоагулянты и назначаемые внутрь антибиотики указывают на возможность кровоизлияния или недолеченной инфекции ЦНС.
3. **Анамнез неврологических расстройств.** Имевшиеся ранее резидуальные неврологические симптомы могут затруднить интерпретацию данных осмотра.
4. **Локализация головной боли.** Доброкачественная головная боль имеет тенденцию менять сторону и локализацию, по крайней мере — иногда.

Диагностически важные данные осмотра

1. Ригидность шейных мышц указывает на менингит или субарахноидальное кровоизлияние.
2. Отек дисков зрительных нервов — признак повышенного внутричерепного давления, свидетельствующий о возможности опухоли или кровоизлияния и, следовательно, сигнализирующий о необходимости дополнительного обследования.
3. Нарушение сознания или ориентации любого характера требует экстренного дополнительного обследования.
4. Внешние признаки интоксикации. Лихорадка не характерна для первичной головной боли. Даже легкое повышение температуры тела, а также стойкая тахикардия или брадикардия должны расцениваться как признаки возможного инфекционного заболевания.
5. Любой ранее не отмечавшийся неврологический симптом.

Новые симптомы, например, легкая асимметрия зрачков, опускание руки с ее внутренней ротацией в пробе Барре, патологический стопный знак повышают вероятность обнаружения серьезного внутричерепного заболевания. Важное значение имеет осмотр пациента в динамике с короткими интервалами, так как неврологический статус может измениться (см. алгоритм лечения интенсивной головной боли в отделении неотложной помощи на рис. 16.1).

ВТОРИЧНАЯ, ИЛИ СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

Дифференциальная диагностика, клинические проявления и лечение вторичной головной боли

Головная боль может возникать при самых различных внутричерепных или внечерепных заболеваниях. Их быстрая диагностика и адекватная терапия часто имеют

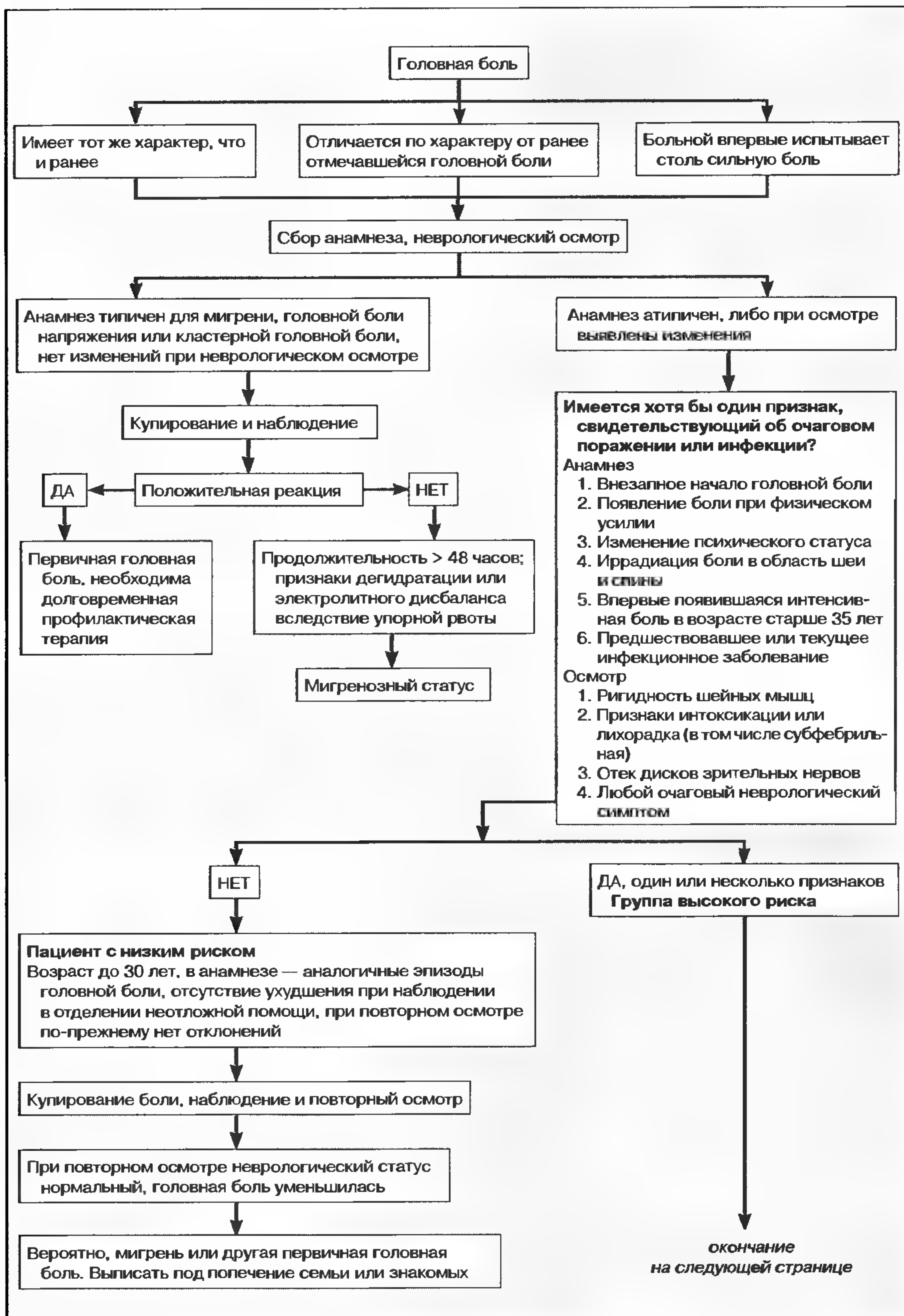
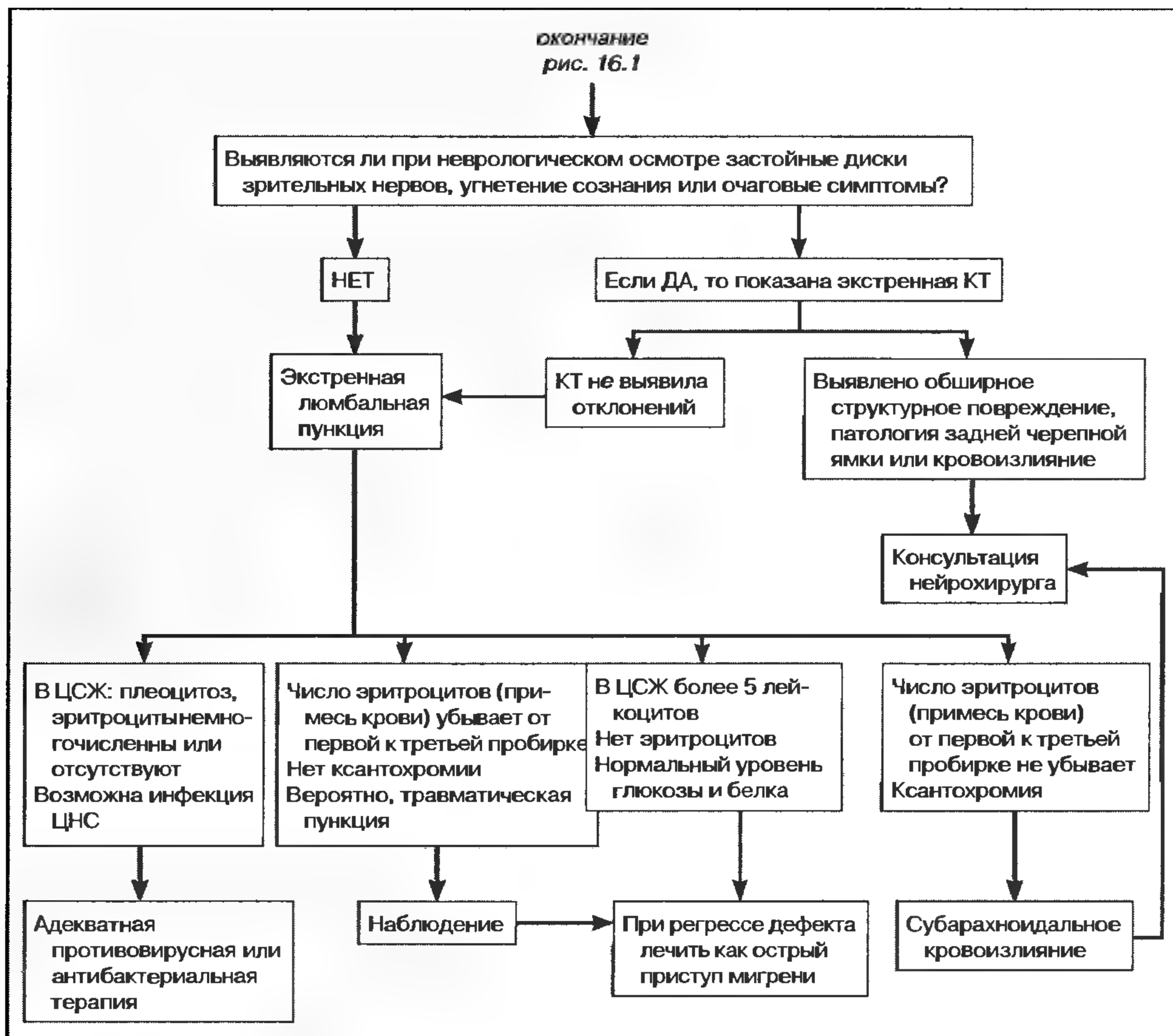


Рис. 16.1. Алгоритм лечения интенсивной головной боли в отделении неотложной помощи



критически важное значение. Лечение основного заболевания, являющегося причиной вторичной головной боли, положительно влияет и на саму головную боль. В целом, описание лечения вторичной головной боли не входит в задачи данной главы. Однако в некоторых случаях для контроля боли может потребоваться применение лекарственных средств, если терапия основного заболевания не устранила ее. В этой ситуации могут быть даны специфические лечебные рекомендации — в зависимости от клинических характеристик боли.

Далее рассмотрены некоторые из наиболее часто встречающихся вариантов вторичной головной боли.

Посттравматическая головная боль. Хроническая головная боль может возникать после закрытой или открытой черепно-мозговой травмы, а также после нейрохирургического вмешательства. Выраженность головной боли часто не соответствует тяжести травмы (Yamaguchi, 1992). По характеру посттравматическая головная боль чаще всего напоминает первичную головную боль напряжения. В серии из 48 больных с хронической посттравматической головной болью 75% испытывали головную боль, которая была квалифицирована как боль напряжения, у 21%

головная боль практически ничем не отличалась от мигрени без ауры, а у 4% отмечена «неклассифицируемая» головная боль (Haas, 1996). Довольно часто в этой ситуации наблюдается смешанный характер головной боли. Головная боль, возникающая ежедневно, обычно описывается как постоянная непугливающая боль, которая может прерываться тяжелыми мигреноподобными приступами и/или частыми кратковременными эпизодами острой пронизывающей боли. Согласно классификации Международного общества головной боли, головная боль, регрессировавшая в течение 8 недель после травмы, обозначается как острая, а сохраняющаяся сверх этого срока — хроническая (Headache Classification Committee of IHS, 1988).

Головная боль после трепанации черепа весьма вариабельна и может включать боль и болезненность в месте операционной раны; ощущение дискомфорта сжимающего или давящего характера, аналогичное головной боли напряжения, или пульсирующую боль, характерную для мигрени. Послеоперационная боль обычно не сопровождается тошнотой, рвотой или светобоязнью тем не менее эти мигреноподобные симптомы иногда встречаются.

Существует несколько подходов к лечению посттравматической головной боли. Когнитивные и поведенческие методы — например, биологическая обратная связь или методики релаксации — часто оказываются достаточно эффективными, «вооружая» больных приемами, позволяющими им справляться с хронической болью. Имеется лишь несколько сообщений о клинических испытаниях лекарственных средств при посттравматической головной боли. В одном неконтролируемом исследовании отмечено, что amitriptilin привел к улучшению у 90% больных (Tyler et al., 1980). Имеются отдельные сообщения о положительном эффекте доксепина, нортриптилина, имипрамина, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (Young, Paskard, 1997). Положительный эффект при посттравматической головной боли могут оказывать вальпровая кислота или габапентин в качестве монотерапии или в комбинации с amitriptilinom. Эти препараты особенно полезны при наличии посттравматической эпилепсии. Физическая терапия полезна при наличии стойких мышечных спазмов, а антидепрессанты — при сопутствующих депрессии и тревоге.

Инфекции. Головная боль может возникать при различных системных и внутричерепных инфекциях. Она может сопровождать банальное простудное заболевание или быть угрожающим признаком серьезной инфекции ЦНС, способной привести к летальному исходу, что делает необходимым анализ головной боли в контексте других симптомов. Ниже даются краткие сведения о наиболее важных инфекционных причинах головной боли, лечение которых проводится с помощью антибактериальных средств и/или оперативного вмешательства.

Менингит — воспаление мозговых оболочек — вызывается бактериями, вирусами или грибами. Клинические проявления менингита могут развиваться после кратковременного системного заболевания или проявляться без какого-либо предшествующего эпизода. Характерные симптомы менингита — интенсивная головная боль, лихорадка, боль в шее, светобоязнь, ригидность отдельных мышечных групп. Кроме того, возможны эпилептические припадки, кожные высыпания, угнетение сознания. Неотложное обследование должно включать люмбальную пункцию (в отсутствие отека дисков зрительных нервов). При наличии очаговых симптомов (например, одностороннего пареза, глазодвигательных нарушений, изменений зрачков, угнетения сознания) следует немедленно выполнить КТ, желательно с контрастированием, чтобы исключить опухоль задней черепной ямки, абсцесс или гематому, при которых люмбальная пункция может быть опасной. Тем не менее при подозрении на бактериальный менингит ожидание нейровизуализационного исследования не должно затягивать назначение антибактериальной терапии или служить поводом для того, чтобы отложить на сколько-нибудь длительный срок люмбальную пункцию.

Менингоэнцефалит предполагает наличие воспаления как в оболочках, так и в веществе головного мозга. Его причиной могут быть вирусная инфекция, как, например, при герпетическом менингоэнцефалите. Менингоэнцефалит часто развивается после кратковременного гриппоподобного заболевания и клинически может напоминать менингит, хотя его начало

обычно бывает не столь внезапным. Эпилептические припадки или изменения психического статуса могут опережать на несколько дней другие симптомы. При исследовании ЦСЖ могут выявляться увеличение уровня белка и лимфоцитарный плеоцитоз. Обнаружение при КТ и МРТ поражения височной доли также свидетельствует в пользу этого диагноза.

Абсцесс мозга вызывается бактериальной инфекцией и представляет собой фокальное скопление воспаленных расплавленных некротических тканей внутри мозга. Он может развиваться вследствие контактного или гематогенного распространения инфекции, а его возбудителями чаще всего служат стрептококки, стафилококки и анаэробы. Головная боль, рвота, очаговые неврологические симптомы и угнетение сознания возникают в результате сдавления окружающих структур и отека мозга.

Субдуральная эмпиема — скопление гноя между паренхимой мозга и твердой мозговой оболочкой, проявляющееся головной болью, рвотой, угнетением сознания, очаговыми неврологическими симптомами.

СПИД может вызывать головную боль во время острой и хронической фаз ВИЧ-инфекции, а также в связи с сопровождающими его оппортунистическими инфекциями, например, токсоплазмозом или криптококкозом. Причиной головной боли может быть также побочное действие препаратов, применяемых для лечения как ВИЧ-инфекции (например, зидовудина или ламивудина), так и оппортунистических инфекций (флуконазола, амфотерицина В).

Острый синусит может вызывать боль в области лба и лица. Наличие других признаков, например, затемнение пазух при рентгенографии или трансиллюминации, лихорадка, гнойное отделяемое из носа, необходимо для подтверждения диагноза и начала антибактериальной терапии. Многие люди ошибочно считают, что любая боль в лобной области обязательно указывает на синусит. Синусит основной или верхнечелюстной пазух может имитировать мигрень.

Респираторная и системная вирусные инфекции могут вызывать легкую или умеренную головную боль. При этих «малых» инфекциях не возникает ригидности шейных мышц, светобоязни или изменения сознания.

Сосудистые заболевания. Интенсивная головная боль может быть проявлением окклюзии внутричерепных сосудов или просачивания крови через ослабленную или поврежденную сосудистую стенку. Кровь, излившаяся в субарахноидальное пространство, — сильный химический раздражитель, который может вызвать интенсивную головную боль и ригидность шейных мышц. Церебральная ишемия также способна вызвать головную боль. Причиной головной боли могут быть следующие сосудистые поражения.

Субарахноидальное кровоизлияние чаще всего возникает в результате просачивания крови при разрыве аневризмы мозгового сосуда и представляет собой нейрохирургическое неотложное состояние. Диагноз может быть подтвержден с помощью КТ или люмбальной пункции. Аневризма может быть идентифицирована с помощью ангиографии.

Ниже представлены симптомы, позволяющие заподозрить субарахноидальное кровоизлияние и требующие неотложного обследования с проведением КТ и/или люмбальной пункции.

1. Внезапное начало боли, которая достигает максимальной интенсивности в течение нескольких секунд.
2. Значительная интенсивность боли, которую больной часто описывает как «самую сильную головную боль, которую он когда-либо испытывал в жизни».
3. Ригидность шейных или затылочных мышц в результате их сокращения.
4. Быстрое угнетение уровня сознания за счет компрессии ствола.
5. К другим менее специфическим признакам относятся светобоязнь и рвота.

Возникновению развернутой картины субарахноидального кровоизлияния могут предшествовать эпизоды-предвестники, связанные с небольшим просачиванием крови и имеющие сходный характер, но меньшую интенсивность, чем основной эпизод. Эти упреждающие эпизоды

требуют тщательного обследования, поскольку массивное кровоизлияние может произойти в ближайшее время (как правило, от 2 до 14 дней). Малые очаговые симптомы также могут развиваться за счет сдавления соседних структур увеличивающейся в размерах аневризмой.

Субдуральная гематома — скопление крови между твердой мозговой оболочкой и поверхностью мозга, чаще проявляющееся монотонной стойкой головной болью. Субдуральная гематома может возникать даже после легкой травмы головы, но иногда развивается спонтанно, особенно у пожилых лиц и больных, принимающих антикоагулянты.

Кровоизлияние в мозжечок — состояние, требующее неотложного нейрохирургического вмешательства и проявляющееся головной болью в затылочных отделах, вслед за которой быстро развиваются признаки компрессии мозгового ствола, такие как угнетение сознания, нарушение иннервации зрачков, глазодвигательные нарушения или парезы.

Артериовенозные мальформации (АВМ) — врожденные сосудистые аномалии, по которым кровь, минуя капилляры, сбрасывается из артерий в венозные структуры. АВМ могут вызывать ипсилатеральную головную боль, которая в некоторых случаях сопровождается зрительными и сенсорными симптомами, напоминающими мигренозную ауру. Иногда АВМ выявляются путем выслушивания шума над областью орбиты или головы. АВМ могут также вызывать кровоизлияния, что приводит к более интенсивной головной боли и появлению очаговых неврологических симптомов.

Окклюзия внутримозговых артерий с развитием инфаркта может иногда сопровождаться головной болью. Тем не менее, в целом в клинической картине ишемического инсульта доминируют очаговые неврологические симптомы, а не головная боль. Окклюзия церебрального венозного синуса также может быть связана с головной болью и очаговым неврологическим дефектом. Тромбоз кавернозного синуса проявляется интенсивной болью в глазу и инъекцией склер, которые сопровождаются поражением III, V₁, V₂ и VI черепных нервов. Тромбоз сагиттального синуса может проявляться головной болью, эпилептическими припадками и очаговыми неврологическими симптомами.

Расслоение сонной артерии возникает в результате того, что кровь разделяет мышечные слои сосудистой стенки после повреждения интимы. Расслоение сонной артерии может возникать после кажущейся легкой травмы головы или шеи (например, после резкого поворота головы у водителя такси) и проявляется интенсивной болью в голове и шеи, которая может иррадиировать в бровь, глаз, глазницу или область сосцевидного отростка. При расслоении сонной артерии могут возникать следующие неврологические симптомы: 1) паралич языка вследствие поражения XII нерва (вероятно, из-за механической компрессии *ansa cervicalis* на шее); 2) синдром Горнера при вовлечении симпатических волокон периваскулярного сплетения. Лечение может заключаться в применении антикоагулянтов в течение 3 месяцев, после чего переходят на антиагреганты на аналогичный срок. Может потребоваться резекция резидуальной расслаивающей аневризмы, возможного источника эмболии, если такая операция оказывается технически возможной (Mokri, 1997).

Внутричерепные опухоли. Многие пациенты считают, что головная боль у них — проявление нераспознанной опухоли мозга. К счастью, в подавляющем большинстве случаев головная боль не связана с какими-либо структурными изменениями. Тем не менее, внутричерепные опухоли важно уметь диагностировать.

Из 111 больных с опухолью мозга, подтвержденной с помощью КТ или МРТ, Forsyth и Posner (1992) отметили хроническую головную боль в 48% случаев. Боль, вызванная опухолью, обычно имеет монотонный характер и бифронтальную локализацию, но часто бывает сильнее на ипсилатеральной стороне. По своим характеристикам эта боль чаще близка к головной боли напряжения (77%), чем к мигрени (9%), и нередко бывает перемежающейся и умеренно интенсивной (средняя оценка по 10-балльной шкале составляет 7 баллов). Боль сопровождается тошнотой примерно половину своей продолжительности. Головная боль, возникающая на фоне повышенного внутричерепного давления, обычно резистентна к традиционным аналь-

гетикам. «Классическая» головная боль при опухолях мозга, возникающая по утрам, отмечена только у 17% больных.

Для опухолей мозга не характерен какой-либо специфический тип головной боли. К признакам, позволяющим заподозрить внутричерепную опухоль, относятся: отек дисков зрительных нервов, появление новых неврологических симптомов, удлиненный эпизод головной боли, впервые возникший после 45 лет, наличие предшествовавшего онкологического заболевания, нарастающие когнитивные нарушения или угнетение сознания.

Боль может регрессировать после резекции или лучевой терапии опухоли. Если хирургическое вмешательство планируется в ближайшее время, следует избегать применения аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств, поскольку они повышают риск кровотечения. Если оперативное вмешательство невозможно, необходима симптоматическая терапия. При легкой или умеренной головной боли эффективны обычные анальгетики, в то время как при тяжелой головной боли могут потребоваться наркотические анальгетики. Перифокальный отек можно уменьшить с помощью кортикостероида (дексаметазон, 4 мг внутрь каждые 6 часов) или маннитола (200 мл 20% раствора внутривенно каждые 8 часов), каждый из которых может вторично ослабить головную боль.

Аутоиммунные/воспалительные заболевания. *Височный (гигантоклеточный) артериит* — заболевание, характеризующееся воспалительным поражением ветвей сонных артерий, прежде всего височной артерии. Обычно он поражает лиц старше 60 лет и может приводить к быстрой и необратимой утрате зрения вследствие гранулематозного поражения с окклюзией задней цилиарной артерии или центральной артерии сетчатки. В пользу височного артериита свидетельствуют:

- 1) боль в орбитальной или лобно-височной области, имеющая монотонный постоянный характер, иногда с ощущением пульсации;
- 2) усиление боли под воздействием холода;
- 3) боль в нижней челюсти или языке, усиливающаяся при жевании («перемежающаяся хромота» нижней челюсти);
- 4) дополнительные общие симптомы: снижение массы тела, анемия, мононевропатии, изменения в печеночных пробах;
- 5) снижение остроты зрения, дефекты полей зрения с побледнением или отеком дисков зрительных нервов и расслаивающимися кровоизлияниями в сетчатку (при передней ишемической невропатии зрительного нерва) или побледнением сетчатки с наличием вишнево-красного пятна (при окклюзии центральной артерии сетчатки).

Своевременная адекватная терапия имеет важное значение, поскольку преходящие нарушения зрения могут быстро смениться необратимой слепотой. При подозрении на височный артериит необходимо немедленно начать лечение кортикостероидами, чтобы избежать утраты зрения, которая в 75% случаев после односторонней становится двусторонней. В 95% отмечается повышение СОЭ. Диагноз может быть подтвержден при биопсии височной артерии, которую имеет смысл проводить не позднее, чем через 48 часов после начала кортикостероидной терапии.

Лечение (Adams, Biller, 1990). При повышении СОЭ назначается метилпреднизолон, 500–1000 мг внутривенно каждые 12 часов на протяжении 48 часов, после чего переходят на преднизолон внутрь в дозе 80–100 мг в день в течение 14–21 дней с последующей постепенной отменой кортикостероида на протяжении 12–24 месяцев. Скорость отмены определяется динамикой СОЭ.

Синдром Толозы—Ханга. Гранулематозный процесс в области кавернозного синуса или верхней глазничной щели, проявляющийся болезненной офтальмоopleгией и снижением чувствительности в области лба. Лечение заключается в кортикостероидной терапии.

Головная боль может быть проявлением коллагенозов, аутоиммунных ангиопатий, таких как изолированный ангиит ЦНС. Головная боль обычно уменьшается после терапии васкулита, являющегося ее причиной.

Токсико-метаболические расстройства. Головная боль, вызванная экзогенными веществами, может возникать вследствие прямого воздействия некоторых веществ или в результате абстинентного синдрома у лиц, постоянно принимающих психоактивные вещества (табл. 16.1).

Метаболические расстройства. Головная боль может быть проявлением различных метаболических расстройств. К этой группе можно отнести указанные ниже варианты головной боли (Headache Classification Committee of IHS, 1988).

1. Головная боль при гиперкапнии возникает при повышении $p\text{CO}_2 > 50$ мм рт. ст. в отсутствие гипоксии.
2. Головная боль при гипогликемии возникает при падении уровня сахара в крови ниже 2,2 ммоль/л (< 60 мг/дл).
3. Диализная головная боль возникает во время или вскоре после сеанса гемодиализа (чтобы устранить головную боль, скорость диализа следует снизить).
4. Высотная головная боль обычно возникает в течение 24 часов после быстрого подъема на высоту свыше 3000 м. Головная боль в этом случае сопровождается как минимум одним другим симптомом высотной болезни, в том числе дыханием Чейна—Стокса в ночное время, выраженной одышкой при физической нагрузке или желанием сделать более глубокий вдох.
5. Головная боль, вызванная гипоксией, обычно наблюдается при низком давлении окружающей среды или легочном заболевании при падении PO_2 в артериальной крови ниже 70 мм рт. ст.
6. Головная боль при апноэ во сне, вероятно, связана с гипоксией и гиперкапнией.

Заболевания глаз. Глаукома. Головная боль может проявиться у больных с заболеваниями глаз, в частности — с двумя формами глаукомы.

1. *Пигментная глаукома* — форма открытоугольной глаукомы, возникающая при высвобождении пигмента радужной оболочки в жидкость передней камеры глаза при физическом усилии. В результате блокируется отток жидкости по трабекулярной системе. Это состояние чаще возникает у юношей, страдающих миопией, и проявляется головной болью и нечеткостью зрения, которые провоцируются физической нагрузкой.
2. *Острая закрытоугольная глаукома* — характеризуется блокадой свободного тока жидкости через зрачок, что приводит к смещению радужки вперед и обструкции трабекулярной сис-

Таблица 16.1. Вещества, вызывающие головную боль

Вещества, непосредственно вызывающие головную боль
Алкоголь
Амфотерицин В
Верапамил
Даназол
Диклофенак
Дипиридамол
Индометацин
Кокаин («крек»)
Натрия моноглутамат
Нитраты/нитриты
Нифедипин
Ондансетрон
Ранитидин
Резерпин
Тирамин
Углерода монооксид
Фенилэтиламин
Флуконазол
Циметидин
Эстрогены/оральные контрацептивы
Вещества, вызывающие абстинентную головную боль
Алкоголь
Барбитураты
Кофеин
Опиоидные анальгетики
Эрготамин

темы. Она проявляется расширением зрачков с отсутствием реакции на свет, нечеткостью зрения, интенсивной болью в глазном яблоке, помутнением роговицы и выраженным повышением внутриглазного давления. Эпизоды провоцируются расширением зрачков под влиянием физиологических или фармакологических факторов.

Лечение. При обоих типах глаукомы необходимо немедленно направить больного к офтальмологу. При острой закрытоугольной глаукоме часто показана лазерная иридотомия. Глаукоме иногда путают с кластерной головной болью. Однако при кластерной головной боли зрачок сужается, а не расширяется, и, кроме того, часто наблюдается птоз.

Артериальная гипертензия. Резкое повышение артериального давления (когда диастолическое давление превышает 120 мм рт. ст.) может быть причиной головной боли. Боль при артериальной гипертензии часто бывает диффузной и обычно наиболее выражена по утрам, постепенно ослабевая в течение последующих нескольких часов.

С выраженной артериальной гипертензией связаны четыре варианта головной боли (Headache Classification Committee of IHS, 1988).

1. Острая гипертензионная реакция на экзогенное вещество. Головная боль возникает во временной связи с подъемом артериального давления под влиянием специфического токсина или лекарственного препарата и исчезает в течение 24 часов после нормализации артериального давления.
2. Преэклампсия и эклампсия. Во время беременности, родов и в раннем послеродовом периоде головная боль может сопровождаться другими проявлениями преэклампсии, в том числе повышением артериального давления, протеинурией, отеками. Головная боль обычно регрессирует в течение 7 дней после снижения артериального давления или разрешения беременности.
3. Феохромоцитома — опухоль надпочечников, секретирующая норадреналин или адреналин, может вызывать кратковременную головную боль, сопровождающуюся потоотделением, тревогой, сердцебиением и резким подъемом артериального давления.
4. Злокачественная гипертензия, сопровождающаяся острой гипертонической энцефалопатией, вызывает головную боль, ретинопатию 3-й или 4-й степени и/или угнетение сознания. В этом случае имеется временная связь между головной болью и эпизодом подъема давления; после снижения артериального давления боль исчезает в течение 2 дней.

Снижение и повышение внутричерепного давления. *Головная боль при внутричерепной гипотензии* возможна при снижении *внутричерепного давления (ВЧД)* до 50–90 мм вод. ст., которое обычно бывает вызвано уменьшением объема ЦСЖ и часто вызывает монотонную пульсирующую головную боль, иногда весьма интенсивную. Вероятно, она объясняется уменьшением «ликворной подушки» и эластичности мозга, что приводит к натяжению оболочечных и сосудистых структур, имеющих болевые рецепторы (Campbell, Caselli, 1991). Боль при внутричерепной гипотензии усиливается в вертикальном положении и уменьшается в горизонтальном. Головная боль может начаться постепенно или внезапно и сопровождается головокружением, нарушением зрения, светобоязнью, тошнотой, рвотой, потоотделением (Lay et al., 1997). Хотя головная боль при внутричерепной гипотензии может начаться спонтанно, чаще всего она развивается после *люмбальной пункции (ЛП)*. К другим причинам внутричерепной гипотензии относятся внутричерепные операции, вентрикулярное шунтирование, травма, различные системные расстройства, например, тяжелая дегидратация, состояние после диализа, диабетическая кома, уремия, гипервентиляция. При стойкой головной боли следует исключить наличие ликворной фистулы с помощью радиоизотопной цистернографии или КТ миелографии.

Постпункционная головная боль обусловлена избыточным просачиванием ЦСЖ через отверстие в твердой мозговой оболочке, проделанное пункционной иглой. После ЛП головная боль возникает в 10–30% случаев, в два раза чаще у женщин, чем у мужчин. Головная боль может начаться через несколько минут или несколько дней после пункции и сохраняется от двух дней до двух недель (Lay et al., 1997). Лечение может включать применение кортикостероидов, прием внутрь дополнительного количества жидкости и соли, внутривенное введение жидкости, вдыхание CO_2 и назначение метилксантинов, например, теофиллина — 300 мг 3 раза в день (Feuerstein, Ziedes, 1986), кофеина — 500 мг в/в (Sechzer, Abel, 1978), или эндолюмбальное введение аутокрови, закрывающей дефект в твердой мозговой оболочке.

Головная боль при повышении внутричерепного давления (внутричерепной гипертензии) вызывается деформацией дуральных и сосудистых структур, обладающих болевой чувствительностью, или прямым давлением на черепные нервы, проводящие болевую импульсацию, например, тройничный нерв (Kunkle et al., 1943). Хотя локализация этого варианта головной боли вариабельна, чаще всего боль имеет двусторонний характер и локализуется в лобно-височной области (Wall, 1990). Причиной повышения ВЧД могут быть объемные образования, блокада циркуляции ЦСЖ, кровоизлияния, острая гипертоническая энцефалопатия, тромбоз венозного синуса, гипер- или гиподисфункция надпочечников, высотная болезнь, интоксикация тетрациклином или витамином А и многие другие состояния. В большинстве случаев причину повышения ВЧД и головной боли удастся установить. Лечение основного заболевания обычно приводит к регрессу головной боли.

Идиопатическая внутричерепная гипертензия (*pseudotumor cerebri*) — состояние, проявляющееся головной болью, отеком дисков зрительных нервов, преходящими эпизодами затуманивания зрения, которые возникают в отсутствие каких-либо изменения ЦСЖ, за исключением повышения ВЧД. Однако в одной из клинических серий у 12 больных отек дисков зрительных нервов не выявлялся (Mathew et al., 1996). Состояние не связано с гидроцефалией или другими идентифицируемыми причинами. У женщин идиопатическая внутричерепная гипертензия встречается в 8–10 раз чаще, чем у мужчин (Durgan et al., 1988). Типичный больной — женщина детородного возраста с избыточным весом.

Диагноз идиопатической внутричерепной гипертензии подтверждается данными люмбальной пункции (давление ЦСЖ > 250 мм рт. ст. при нормальном составе ЦСЖ) и нейровизуализации, исключающей наличие объемного образования или гидроцефалии. При исследовании полей зрения часто выявляется расширение слепого пятна. Хотя имеется тенденция к спонтанному выздоровлению, обычно необходимы меры по снижению ВЧД ввиду угрозы утраты зрения. Иногда эффективны часто повторяемые ЛП, но они сопряжены с риском осложнений, в том числе постпункционной головной боли, дислокации мозга, развития спинальной эпидермоидной опухоли или инфекции (Corbet, 1997; Batnitzky et al., 1977). Фармакотерапия направлена преимущественно на снижение продукции ЦСЖ и включает ацетазолamid и фуросемид. Фуросемид — сильнодействующий петлевой диуретик, должен назначаться вместе с препаратами калия, при этом также следует учитывать его способность вызывать артериальную гипотензию. Хирургическое лечение заключается в фенестрации каналов зрительных нервов и вентрикулоперитонеальном шунтировании.

ПЕРВИЧНЫЕ ФОРМЫ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

В клинической практике чаще всего встречается головная боль, которая не имеет явной причины. Диагноз первичной головной боли ставится путем исключения других заболеваний с помощью тщательного сбора анамнеза, физикального осмотра, комплексного параклинического обследования. Критерии, дифференцирующие

различные варианты первичной головной боли, основаны главным образом на особенностях симптоматики и не обязательно отражают различия в патогенезе (рис. 16.2). В 1988 году Международное общество головной боли опубликовало рекомендации по классификации и диагностике основных форм первичной головной боли (Headache Classification Committee of IHS, 1988). Критерии Международного общества головной боли исключительно ценны для клинических исследований. Основные их положения рассмотрены при описании каждой из форм первичной головной боли. Тем не менее, следует заметить, что эти критерии не абсолютны. У больных могут быть одновременно признаки нескольких вариантов головной боли, при этом они могут реагировать на лечение, хотя их симптомы не удовлетворяют клиническим критериям какого-либо одного варианта первичной головной боли.

Дифференциальный диагноз и клинические проявления первичных форм головной боли

Головная боль напряжения (ГБН). Хотя головная боль напряжения — без сомнения, наиболее частая форма первичной головной боли (Rasmussen, 1991), пациенты относительно редко обращаются по поводу нее к врачам. Термином «головная боль напряжения» называют многие синдромы, известные ранее под такими названиями, как «эссенциальная головная боль», «головная боль мышечного сокращения», «психомиогенная головная боль». Выделяют эпизодическую и хроническую формы ГБН. Как и при других вариантах первичной головной боли, механизмы развития боли и, прежде всего, значимость мышечного сокращения до конца не ясны. У больных с ГБН не всегда выявляются спазм или болезненность перикраниальных мышц.

Классификация Международного общества головной боли определяет ГБН как легкую или умеренную повторяющуюся двустороннюю головную боль сжимающего или давящего характера, которая может продолжаться от нескольких минут до нескольких дней. ГБН может сопровождаться свето- или звукобоязнью (но не обоими этими признаками сразу), не усиливается под влиянием повседневной физической активности и не сопровождается тошнотой и рвотой (табл. 16.2). Эпизодическая ГБН отличается от хронической формы стойкостью: для диагностики эпизодической ГБН достаточно наличия не менее 10 эпизодов головной боли за всю жизнь, хроническую ГБН диагностируют в том случае, когда боль наблюдается в течение 15 дней одного месяца на протяжении, по крайней мере, 6 месяцев, при этом может отмечаться тошнота.

Мигрень. Вторая по частоте форма первичной головной боли, выявляющаяся у 12% населения. Заболевание чаще встречается у женщин — 17,6%, чем у мужчин — 6% (Stewart et al., 1992), и поражает людей в наиболее продуктивный период их жизни. Мигрень подразделяют на две основные категории: 1) мигрень без ауры, ранее называвшуюся простой мигренью; 2) мигрень с аурой, ранее обозначавшуюся как классическая мигрень. У больных с аурой отмечаются эпизоды преходящей очаговой неврологической дисфункции, предшествующей началу мигренозной боли (обычно не ранее, чем за 1 ч). Кроме того, у больных с мигренью отмечаются продромальные симптомы, которые развиваются за 24–48 часов до начала приступа головной

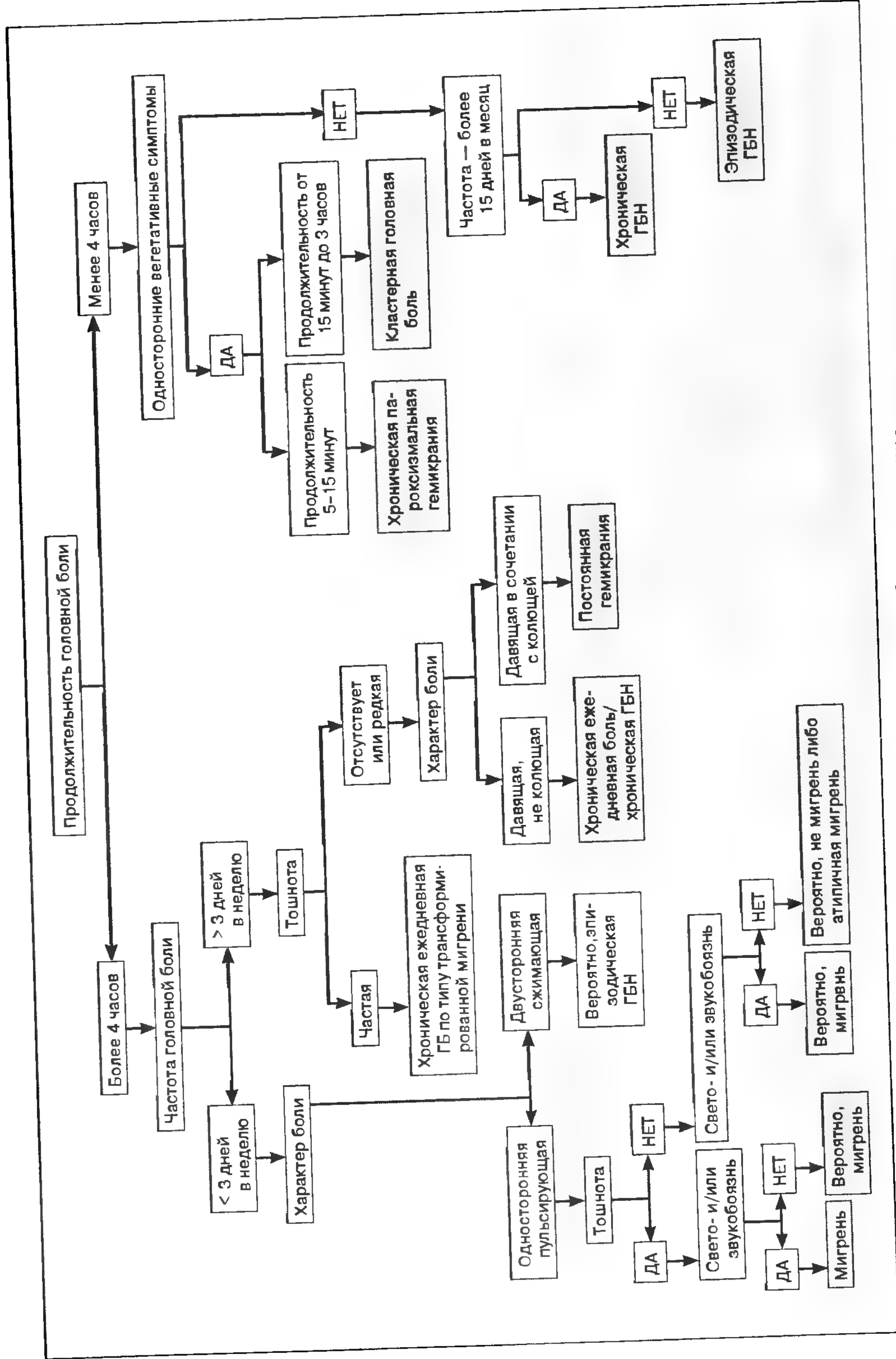


Рис. 16.2. Алгоритм диагностики первичной головной боли. ГБН — головная боль напряжения

Таблица 16.2. Критерии диагностики головной боли напряжения

А. Головная боль продолжается от 30 мин до 7 дней
Б. Не менее двух из следующих четырех характеристик боли:
1. Давящий/сжимающий (непульсирующий) характер
2. Легкая или умеренная интенсивность (может затруднять активность, но не делает ее невозможной)
3. Двусторонняя локализация
4. Не усиливается при подъеме по лестнице или аналогичной повседневной физической активности
В. Оба следующих признака:
1. Отсутствие тошноты и рвоты (анорексия может присутствовать)
2. Светобоязнь и звукобоязнь отсутствуют, либо присутствует лишь один из этих симптомов
Г. Головная боль не связана с другим заболеванием

Источник: Headache Classification Committee of IHS, 1988.

боли: к ним относятся гиперактивность, легкая эйфория, сонливость, депрессия, пристрастие к определенным видам пищи, задержка жидкости, частое зевание и другие необычные проявления. Продромальные симптомы не следует путать с мигренозной аурой.

Характер головной боли при мигрени с аурой и без ауры одинаков. Обычно это односторонняя пульсирующая головная боль умеренной или значительной интенсивности, которая усиливается под влиянием повседневной физической активности и сопровождается тошнотой или рвотой, свето- и звукобоязнью (табл. 16.3).

Симптомы ауры бывают различных типов, при этом у больного может быть несколько симптомов в рамках одной ауры. К типичным симптомам ауры относятся: 1) гомонимное, реже монокулярное расстройство зрения, в классическом варианте представляющее собой расширяющуюся скотому с мерцающими контурами; 2) односторонние парестезии и/или онемение, часто наблюдающиеся в дистальном отделе конечностей или перiorальной области; 3) односторонняя слабость конечностей; 4) дисфазия или другое расстройство речи.

Иногда аура связана с дисфункцией ствола и может включать головокружение, дизартрию, шум в ушах, флуктуирующее снижение слуха, двоение, двустороннюю слабость, атаксию, двусторонние парестезии и/или угнетение сознания. При преобладании стволовых симптомов диагностируют базилярную мигрень. Эти симптомы могут сопровождаться тревогой и гипервентиляцией. У многих больных приступы базилярной мигрени чередуются с более типичными мигренозными приступами. Головокружение наблюдается не только при базилярной мигрени, но часто отмечается и во время типичных приступов мигрени с аурой.

Семейная гемиплегическая мигрень (СГМ) — относительно редкая форма мигрени, при которой приступы иногда сопровождаются пролонгированной односторонней слабостью в конечностях. Примерно в 50–60% семейных случаев ген заболевания выявлен на коротком плече 19-й хромосомы — 19p13 (Ophoff et al., 1996). В дальнейшем показано, что этот ген кодирует α_1 -субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала P/Q-типа. Таким образом, СГМ стала первой формой мигрени, которую удалось связать с мутацией в одном гене. В 20% случаев СГМ найден другой генетический дефект — на длинном плече 1-й хромосомы (Gardner et al., 1997). Диагностика СГМ требует, чтобы у больного отмечались повторяющиеся эпизоды гемипареза в рамках приступов мигрени, при этом у него

Таблица 16.3. Критерии диагностики мигрени

Критерии диагностики мигрени без ауры
А. Не менее пяти приступов головной боли, длящихся от 4 до 72 часов (в отсутствие лечения или при безуспешном лечении)
Б. Головная боль должна иметь не менее двух из следующих четырех характеристик:
1. Односторонняя локализация
2. Пульсирующий характер
3. Умеренная или выраженная интенсивность (затрудняет или делает невозможной повседневную активность)
4. Усиливается при подъеме по лестнице или аналогичной повседневной физической активности
В. Во время приступа головной боли присутствует, по крайней мере, один признак из следующих двух:
1. Тошнота и/или рвота
2. Светобоязнь и звукобоязнь
Г. Головная боль не связана с другим заболеванием
Критерии диагностики мигрени с аурой
А. В дополнение к критериям мигрени без ауры должно быть не менее двух приступов, причем хотя бы с тремя из следующих четырех характеристик:
1. Приступы сопровождаются обратимыми симптомами ауры, указывающими на фокальную корковую и/или стволовую дисфункцию
2. По крайней мере один из симптомов ауры развивается постепенно на протяжении более 4 мин, либо два и более симптомов возникают последовательно
3. Отсутствие симптомов ауры, сохраняющихся более 1 ч (если аура проявляется несколькими симптомами, допустимая длительность ауры соответственно увеличивается)
4. Головная боль возникает вслед за симптомами ауры не позднее, чем через 1 ч (головная боль может иногда начинаться одновременно с аурой)
Б. Головная боль и симптомы ауры нельзя связать с каким-либо другим заболеванием

Источник: Headache Classification Committee of IHS, 1988.

должен быть хотя бы один ближайший родственник с идентичными приступами. В спорадических случаях гемиплегической мигрени указанной генетической мутации не выявляется.

Осложненная мигрень, или мигрень с пролонгированной аурой, диагностируется в том случае, когда мигренозные приступы эпизодически сопровождаются стойкой аурой, сохраняющейся более 1 ч, но менее 1 недели, при этом нейровизуализация не выявляет соответствующих симптоматике очаговых изменений. Если симптомы сохраняются более 1 недели и/или возникают на фоне фокальных изменения, обнаруживаемых при КТ или МРТ, диагностируют мигренозный инфаркт. Как правило, мигренозный инфаркт проявляется стереотипными симптомами ауры.

Мигренозный статус, согласно классификации, диагностируют в том случае, когда приступ головной боли длится более 72 часов, несмотря на лечение. Во время мигренозного статуса возможны безболевы периоды, но они не превышают 4 часов (время сна не включается). Мигренозный статус обычно связан с длительным использованием анальгетиков и может потребовать проведения детоксикации в условиях стационара.

Таблица 16.4. Критерии диагностики кластерной головной боли

<p>А. Не менее пяти приступов интенсивной односторонней боли в области глазницы, надглазничной и/или височной области, продолжающихся от 15 до 180 мин (в отсутствие лечения)</p> <p>Б. Головная боль сопровождается не менее чем одним из следующих симптомов на ипсилатеральной стороне:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Инъекция конъюнктивы 2. Слезотечение 3. Заложенность носа 4. Выделение из носа 5. Выступление пота на лбу или другой части лица 6. Миоз 7. Птоз 8. Отек века <p>В. Приступы возникают с частотой от 1 через день до 8 в день</p> <p>Г. Головная боль не связана с каким-либо другим заболеванием</p>	
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Источник: Headache Classification Committee of IHS, 1988.

ной цикличностью — ежедневно примерно в одно и то же время. Причины этой временной цикличности остаются неизвестными. Кластерная головная боль, вероятно, наиболее тяжело переносимая форма первичной головной боли в силу исключительной интенсивности боли и ежедневного повторения приступов, часто в ночное время, что приводит к нарушению сна.

Во время кластерного периода приступы провоцируются алкоголем, гистамином, нитратами и нитритами. Во время приступа больные с кластерной головной болью часто возбуждены и мечутся по комнате — в отличие от больных с мигренью, которые предпочитают лежать в тихой затемненной комнате. В некоторых случаях кластерное течение трансформируется в неремиттирующую хроническую форму.

Хроническая ежедневная головная боль (ХЕГБ). Хроническую ежедневную головную боль диагностируют в том случае, когда головная боль отмечается более чем 15 дней в месяц на протяжении не менее 1 месяца. По определению этот термин можно было бы применять для обозначения различных вариантов головной боли, в том числе кластерной головной боли, постоянной гемикрании, хронической пароксизмальной гемикрании, хронической головной боли напряжения. В связи с этим понятие хронической ежедневной головной боли сузили, применяя его лишь в том случае, когда головная боль возникает ежедневно или почти каждый день (более 4 дней в неделю), имеет черты мигрени и головной боли напряжения и часто (но не всегда) сопровождается избыточным употреблением анальгетиков. Больные, удовлетворяющие этим критериям, составляют значительную часть пациентов в клиниках, специализиру-

Кластерная головная боль. Кластерная головная боль — необычная форма головной боли, которая у мужчин наблюдается в 5—6 раз чаще, чем у женщин. Название отражает тот факт, что приступы возникают сериями на протяжении нескольких недель или месяцев, образуя так называемые кластерные периоды, которые разделены ремиссиями, продолжающимися от нескольких месяцев до нескольких лет. Кластерная головная боль характеризуется исключительно интенсивной, пульсирующей строго односторонней болью в области глазницы, надглазничной или височной области, которая продолжается в отсутствие лечения от 15 мин до 3 ч. Частота приступов колеблется от 1 через день до 8 раз в день (табл. 16.4). Головная боль сопровождается необычными вегетативными симптомами на той стороне, в том числе инъекцией склеры, отеком века, выделениями из носа, миозом, птозом, заложенностью носа, выступанием пота на лбу или лице.

Приступы часто возникают с удивитель-

ющихся на лечении головной боли. При лечении именно этой категории больных возникают наибольшие трудности. Типичный больной с ХЕГБ — это женщина на четвертом-пятом десятилетиях жизни с наличием в анамнезе эпизодов мигрени или головной боли напряжения, которые начались на втором-третьем десятилетиях. На протяжении нескольких месяцев или лет интенсивность и частота головной боли постепенно нарастают, и, наконец, возникает ситуация, когда редкий день проходит без головной боли. Головная боль обычно бывает двух типов. Наиболее часто отмечается головная боль легкой или умеренной интенсивности давящего или несколько пульсирующего характера, но не сопровождающаяся тошнотой и рвотой, свето- или звукобоязнью (в крайнем случае они выражены минимально). Продолжительность этой более легкой головной боли переменна: она может длиться несколько часов или бывает непрерывной (но с периодами усиления и ослабления). На этом фоне возникают приступы интенсивной боли, часто от 3 раз в неделю до 1–2 раз в месяц. Боль, возникающая во время более тяжелых приступов, обычно (но не всегда) имеет пульсирующий характер, может сопровождаться тошнотой, свето- и звукобоязнью, иногда рвотой. Кроме того, ей может предшествовать мигренозная аура. Часто у больного отмечаются проявления депрессии или тревоги. Нередко такие больные принимают ежедневно одну или несколько таблеток анальгетиков, иногда пытаются предупредить головную боль в преддверии важного для него события.

Хроническую ежедневную головную боль обозначают также как «трансформированную мигрень», если мигренозный компонент преобладает. Если головная боль начинается без предшествующей мигрени или ГБН, но имеет многие черты ГБН, ее часто обозначают как «вновь возникшая ежедневная персистирующая головная боль». Избыточное употребление лекарственных средств часто является наиболее важным фактором развития ХЕГБ. Отмена избыточно употребляемого препарата обычно улучшает состояние больного. Чаще всего больные избыточно употребляют комбинированные средства, содержащие барбитураты (например, буталбитал), препараты эрготамина, анальгетики, содержащие кофеин в сочетании с ацетаминофеном или НПВС, наркотические анальгетики. Однако ХЕГБ может развиваться и вне связи с употреблением лекарственных средств и не всегда уменьшается после отмены анальгетиков.

ХЕГБ часто сопровождается другими пароксизмальными симптомами, которые могут нарушать жизнедеятельность больного не в меньшей степени, чем головная боль. К их числу относятся головокружение (вращательное или неспецифическое), шум в ушах, выраженная звукобоязнь, утомляемость и колебания настроения, ощущение деперсонализации. Остается неясным, являются ли эти симптомы проявлениями мигрени или сопутствующего ей аффективного расстройства. Часто, но не всегда, они регрессируют после успешного лечения головной боли.

Хроническая пароксизмальная гемикрания — относительно редкая форма, которая имеет много общих черт с кластерной головной болью, в том числе односторонний характер, орбитотемпоральную локализацию, значительную интенсивность, вегетативные симптомы на стороне боли (инъекция склер, слезотечение, выделения из носа). Она отличается от кластерной головной боли короткой продолжительностью приступа (5–20 минут) и более высокой частотой (как правило, более 5 раз в день), а также преимущественным вовлечением женщин и высокой эффективностью индометацина в дозе 150 мг/сут и менее (Sjaastad, 1986).

Постоянная гемикрания — редкое состояние, характеризующееся односторонней головной болью умеренной или значительной интенсивности, которая сохраняется почти постоянно. На фоне постоянной, хотя и с волнообразно меняющейся интенсивностью головной боли возникают эпизоды острой прокалывающей боли аналогичной локализации. Явных провоцирующих факторов при этом состоянии обычно не выявляется (Newman et al., 1993).

Кашлевая головная боль характеризуется двусторонней локализацией, внезапным началом на фоне кашля или натуживания (выполнения приема Вальсальвы). Примерно в 90% случаев это доброкачественное расстройство, реагирующее на индометацин. Поскольку кашлевая головная боль иногда возникает при опухолях задней черепной ямки или мальформации Арнольда—Киари, ее диагностика требует исключения структурной патологии головного мозга с помощью МРТ.

Боль, связанная с физическим усилием (в том числе оргазмическая головная боль), имеет двусторонний пульсирующий или давящий характер и провоцируется физической активностью различного рода. Головная боль может продолжаться от нескольких минут до 24 часов. Она может также возникать на фоне сексуальной активности, в том числе полового акта или, реже, мастурбации. Боль, связанная с сексуальной активностью, обычно имеет двусторонний неппульсирующий характер и нарастает параллельно половому возбуждению. На фоне оргазма боль может достигать крайней интенсивности. Боль физического усилия и оргазмическая головная боль могут возникать в отсутствие внутричерепной патологии, но изредка коитальная головная боль может быть связана с неразорвавшейся церебральной аневризмой. Поэтому в каждом случае коитальной боли подобную возможность следует исключать. Боль физического усилия у многих больных удается предотвратить приемом эрготамина или индометацина перед предполагаемой физической активностью.

Идиопатическая прокалывающая (jabbing) головная боль проявляется транзиторной кинжальной болью в области глазницы, височной или теменной области, которая длится доли секунды и возникает как один удар или серия ударов, как будто бы нанесенных пестиком для колки льда, иглой или другим острым предметом. Прокалывающая головная боль возникает через нерегулярные интервалы и не имеет в своей основе какой-либо патологии в области боли или в зоне иннервации пораженного черепного нерва. Прокалывающую боль часто испытывают больные с мигренью, и обычно она возникает в той же зоне, что и мигренозная боль. Идиопатическая прокалывающая боль обычно регрессирует на фоне приема внутрь индометацина в дозе 25 мг 3 раза в день.

Фармакотерапевтические средства и клиническая фармакология при первичных формах головной боли

Фармакотерапия первичных форм головной боли. Хотя немедикаментозное лечение, например, устранение провоцирующих факторов, акупунктура, хиропрактические манипуляции, тренировки с использованием биологической обратной связи, формирование навыков по контролю стресса, методики релаксации могут оказать благоприятный эффект у некоторых больных с первичной головной болью, у большинства

пациентов, обращающихся к врачу, необходимо фармакологическое вмешательство. Фармакотерапия проводится в двух основных направлениях: 1) симптоматическая (купирующая) терапия проводится при приступе и имеет целью ослабить его и ускорить его регресс; 2) профилактическая терапия предполагает ежедневный прием препаратов с целью уменьшения частоты приступов (табл. 16.6). Симптоматическая и профилактическая терапия за редкими исключениями проводится с помощью разных групп препаратов. Средства для профилактической терапии не принесут существенного ослабления боли, если их принять во время приступа; и наоборот, купирующие средства, если их принимать ежедневно, могут на самом деле усилить головную боль и увеличить частоту приступов.

Лечение головной боли напряжения. Купирование боли (рис. 16.3). В большинстве случаев эпизодическая головная боль напряжения имеет легкую или умеренную интенсивность. У большинства больных достаточно эффективны обычные безрецептурные анальгетики (такие как ацетаминофен) или нестероидные противовоспалительные средства. Если боль не слишком продолжительна (не более 4 часов) и возникает не чаще, чем 1 раз в неделю, то практика эпизодического приема этих препаратов вполне оправдана. Но если головные боли возникают чаще, чем 1 раз в неделю, то анальгетики следует использовать с осторожностью ввиду риска рикошетной головной боли. Хотя для лечения головной боли напряжения эмпирически иногда используют миорелаксанты (например, диазепам, баклофен, дантролен, циклобензаприн), их эффективность не доказана в клинических испытаниях. Теоретически эти препараты

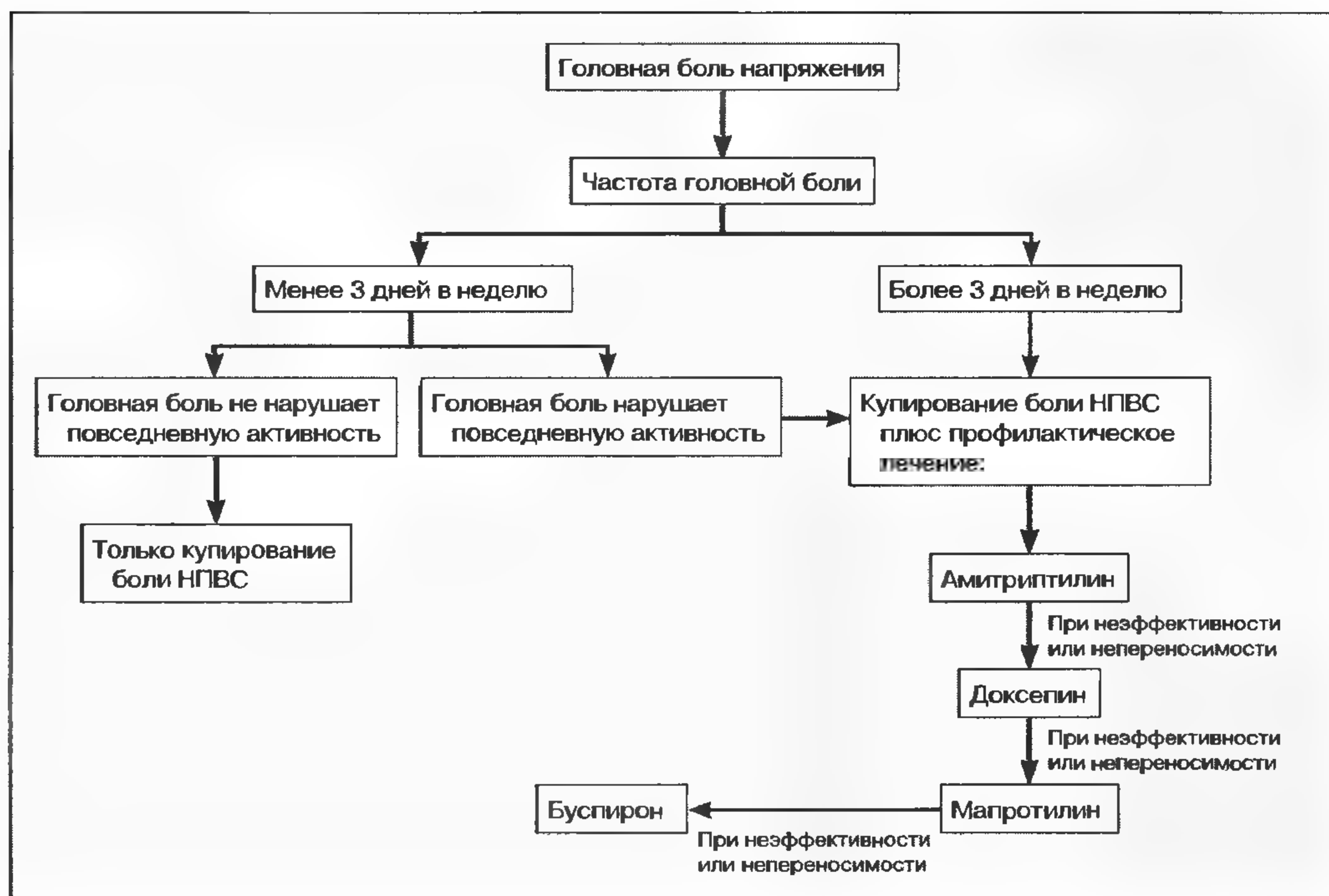


Рис. 16.3. Алгоритм лечения головной боли напряжения

могут уменьшить боль, расслабляя перикраниальные мышцы, но на практике они часто оказываются неэффективными.

Профилактическая терапия. Профилактическая терапия показана в том случае, когда головная боль напряжения отмечается чаще, чем 3 дня в неделю. Препаратами выбора в этом случае являются трициклические антидепрессанты, прежде всего амитриптилин (Lance, Curran, 1964). Используют также нестероидные противовоспалительные средства, вальпроевую кислоту, другие антидепрессанты (например, доксепин, мапротилин, флуоксетин), а также анксиолитик буспирон.

Лечение мигрени. Купирование приступа. Выбор препарата для купирования приступа зависит от тяжести симптомов (рис. 16.4). В целом, препараты, применяемые в качестве симптоматических средств во время приступа, обладают довольно коротким действием и не способны предупредить повторные приступы мигрени. Более того, при использовании анальгетиков (включая безрецептурные средства) чаще, чем 3 дня в неделю, возможно увеличение частоты и тяжести головной боли (Mathew et al., 1982; Solomon et al., 1992).

При легких или умеренных приступах часто бывают эффективны обычные безрецептурные анальгетики (например, ацетаминофен) или нестероидные противовоспалительные средства (аспирин, ибупрофен, напросин или кетопрофен). Во время беременности при легких или умеренных приступах возможно применение только ацетаминофена. При умеренной головной боли часто бывает эффективной комбинация ацетаминофена с легким вазоконстриктором изометептеном и мягким седативным средством дихлоралфеназоном.

Умеренные или тяжелые приступы можно купировать в амбулаторных условиях с помощью вводимых внутрь или подкожно препаратов, воздействующих на серотониновые рецепторы, ГАМК-рецепторы или опиоидные рецепторы. Эрготамин — «старейший» противомигренозный препарат — воздействует на несколько типов серотониновых рецепторов. Он часто оказывает необходимое действие, однако побочные эффекты, такие как тошнота или спазм периферических сосудов, ограничивают его применение. Эрготамин назначают внутрь или под язык. Препарат наиболее эффективен в том случае, когда его принимают в первые 15 мин после начала мигренозного приступа.

Суматриптан — относительно селективный агонист серотониновых рецепторов — широко используется для купирования умеренных или тяжелых приступов мигрени. Вероятно, это наиболее хорошо изученное противомигренозное средство за всю историю исследования мигрени, и его эффективность доказана в многочисленных клинических испытаниях. При подкожном введении 6 мг препарата эффект наступает в течение 15–45 мин. За сутки препарат рекомендуют вводить не более 2 раз с интервалом не менее 1 ч. Таблетки (содержащие 25 и 50 мг препарата) после приема внутрь начинают действовать через 60–90 мин. Максимально рекомендуемая суточная доза — 300 мг. Следует избегать сочетания эрготамина и суматриптана из-за риска суммации их сосудосуживающего эффекта.

В настоящее время разработано несколько новых агонистов серотониновых 5-НТ_{1B/1D}-рецепторов, которые химически сходны с суматриптаном и тоже применяются для купирования приступа мигрени. К ним относятся наратриптан, золмитриптан, ризатриптан, алмотриптан, фроватриптан. Эту группу препаратов часто называют триптанами. По эффективности и профилю побочных эффектов эти новые препараты близки суматриптану, но отличаются биодоступностью при приеме внутрь, периодом

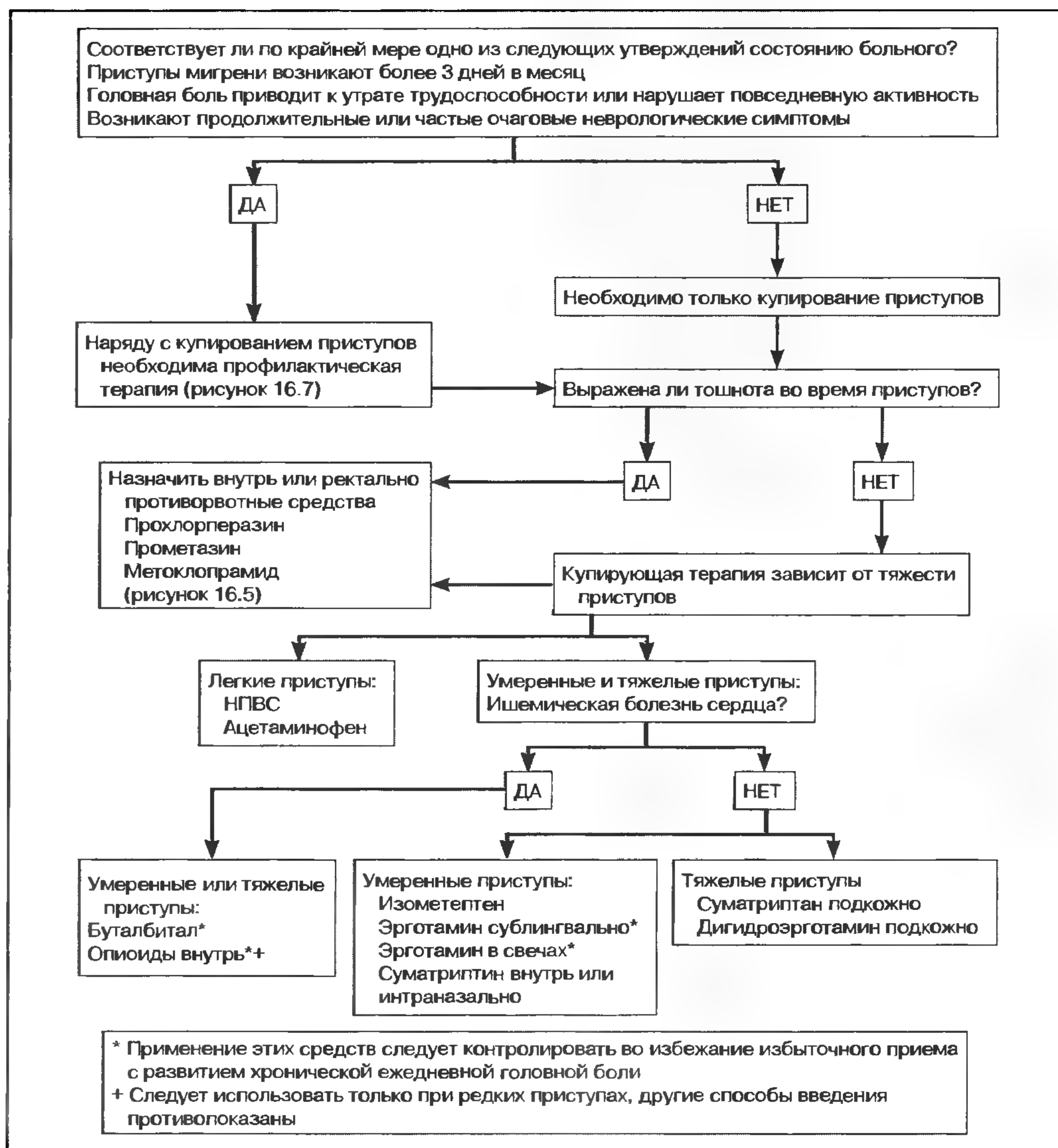


Рис. 16.4. Алгоритм лечения мигрени у амбулаторных пациентов (в отсутствие беременности)

полуэлиминации, сродством к 5-HT_{1B} - и 5-HT_{1D} -рецепторам, способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Хотя прямых сравнительных исследований различных триптанов проведено мало, метаанализ опубликованных результатов клинических испытаний указывает на некоторые различия в профиле терапевтического действия препаратов. Так, более высокие показатели эффективности отмечаются у ризатриптана, тогда как наратриптан, по-видимому, наименее эффективный из этой группы препаратов, однако он отличается более хорошей переносимостью и, вероятно, более длительным действием.

Для лечения мигренозных приступов широко применяется и барбитурат буталбитал, обычно в комбинации с кофеином, аспирином и/или ацетаминофеном. Буталбитал-содержащие препараты целесообразно использовать при редких умеренных или тяжелых приступах. При назначении буталбитала необходимо соблюдать осторожность ввиду опасности злоупотребления препаратом и увеличения частоты приступов.

Опиоиды, принимаемые внутрь, такие как гидрокодон, оксикодон, пропоксифен, мепередин, обычно не следует использовать при лечении хронической повторяющейся первичной головной боли. Их применение возможно лишь при неэффективности иных препаратов. Однако во время беременности и у больных с тяжелым сосудистым заболеванием опиоиды могут быть единственным возможным средством лечения. Однако и в этом случае их следует применять с осторожностью. Для купирования головной боли иногда применяют буторфанол — синтетический парциальный агонист опиоидных рецепторов, вводимый интраназально. Как и другие опиоиды, буторфанол следует использовать только у больных с тяжелыми редкими приступами, когда иные препараты неэффективны или плохо переносятся. В этом случае применение препарата следует тщательно контролировать, в частности больному следует выписывать ограниченное количество препарата. Перед назначением препарата с больным следует обсудить риск рикошетной головной боли и лекарственной зависимости.

Тяжелые приступы. Мигренозные приступы с интенсивной болью, особенно сопровождающиеся выраженной тошнотой и рвотой, могут потребовать парентерального введения препаратов (рис. 16.5). Для купирования такого приступа можно подкожно ввести суматриптан. В этом случае эффект препарата проявляется в течение 30 мин, а его действие будет продолжаться до 4 часов. Дигидроэрготамин (ДГЭ) — производное спорыньи, выпускаемое в форме для инъекций. Он оказывает менее выраженный вазоконстрикторный эффект на периферические артерии, чем эрготамин, и способен эффективно купировать приступ. Дигидроэрготамин можно вводить подкожно или внутривенно. При внутривенном введении дигидроэрготамин в меньшей степени вызывает тошноту, чем эрготамин, тем не менее перед применением ДГЭ предварительно рекомендуется ввести противорвотное средство (Callahan, Raskin, 1986).

Кеторолак — нестероидное противовоспалительное средство, которое можно вводить парентально, — может быть эффективной альтернативной наркотическим анальгетикам у тех больных, которые не переносят препараты с сосудосуживающим действием, такие как суматриптан или ДГЭ. Для лечения тяжелых мигренозных приступов используется и меперидин — опиоидный анальгетик, который часто назначают внутримышечно, обычно также в комбинации с противорвотным средством. Учитывая наличие альтернатив, парентеральное применение наркотических анальгетиков в настоящее время допускается лишь у больных с редкими приступами или в тех случаях, когда другие препараты противопоказаны, например, при тяжелом поражении периферических или церебральных артерий, ишемической болезни сердца или при беременности.

Нейролептики могут применяться в условиях отделений неотложной помощи для лечения тяжелого или затяжного приступа головной боли как альтернатива меперидину или вазоконстрикторным препаратам. Однако риск артериальной ги-



Рис. 16.5. Алгоритм лечения тяжелой мигрени в отделении неотложной помощи

потензии и необходимость внутривенного введения ограничивают применение хлорпромазина. Для предупреждения артериальной гипотензии перед применением хлорпромазина внутривенно вводят 500 мл изотонического раствора хлорида натрия. Хлорпромазин можно ввести повторно через 1 ч. Альтернативой хлорпромазину может быть прохлорперазин, который можно ввести внутривенно без предварительной инфузии изотонического раствора. Повторное введение препарата возможно через 30 мин.

Лечение мигренозного статуса. Если приступ мигрени продолжается более 3 суток или если попытки купировать его безуспешны, то методом выбора является внутривенное введение дигидроэрготамина (ДГЭ). Лечение проводят в условиях отделения неотложной помощи при отсутствии противопоказаний, в том числе беременности, стенокардии или других форм ишемической болезни сердца (рис. 16.6) (Raskin, 1986). ДГЭ вводят неразведенным через внутривенную систему. Во избежание тошноты до инъекции ДГЭ внутривенно вводят 10 мг метоклопрамида, однако после введения шести доз ДГЭ в большинстве случаев метоклопрамид можно отменить (Raskin, 1986). У больных с мигренозным статусом следует выяснить, какие анальгетики и в какой дозе он успел принять до госпитализации. Поскольку в этом

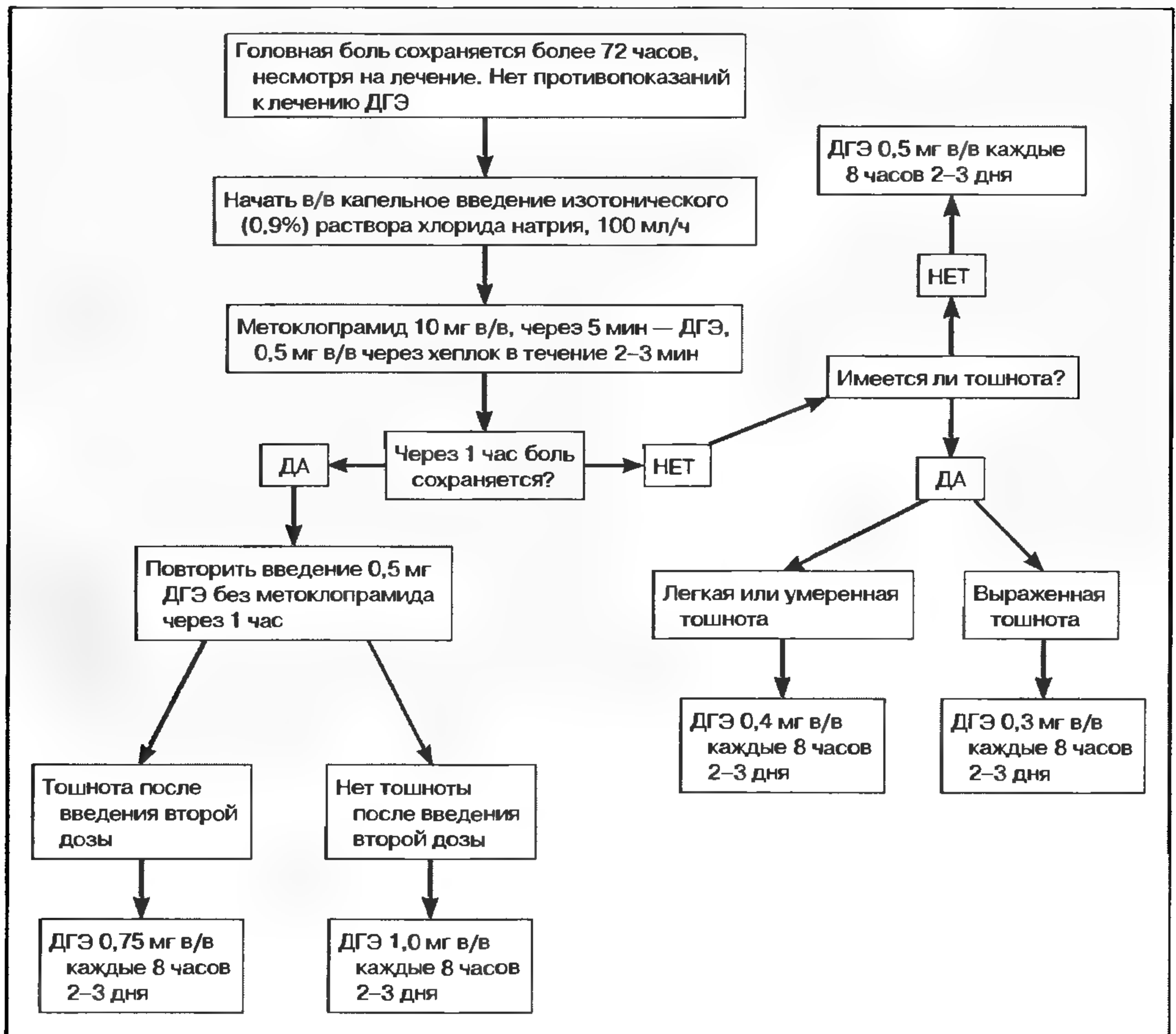


Рис. 16.6. Протокол внутривенного введения дигидроэрготамина (ДГЭ) при мигренозном статусе (по Raskin, 1986, с изменениями)

случае часто имеет место передозировка купирующих средств, нужно внимательно следить за появлением признаков синдрома отмены барбитуратов или опиоидов. Если больной ранее не принимал средств, предупреждающих приступы, то после купирования мигренозного статуса ему рекомендуется начать профилактическую терапию.

Профилактическая терапия. При редких приступах мигрени достаточно подобрать препарат, эффективно купирующий приступы. Профилактическая терапия показана лишь в тех случаях, когда приступы, нарушающие повседневную активность больного, отмечаются в течение 3 и более дней за 1 месяц либо если жизнедеятельность больного существенно ограничивают опасения по поводу их возможного повторения (рис. 16.7). Профилактические средства можно разделить на две группы. С препаратов первой группы обычно начинают лечение — они способны оказать терапевтическое действие, не вызывая непереносимых побочных эффектов.

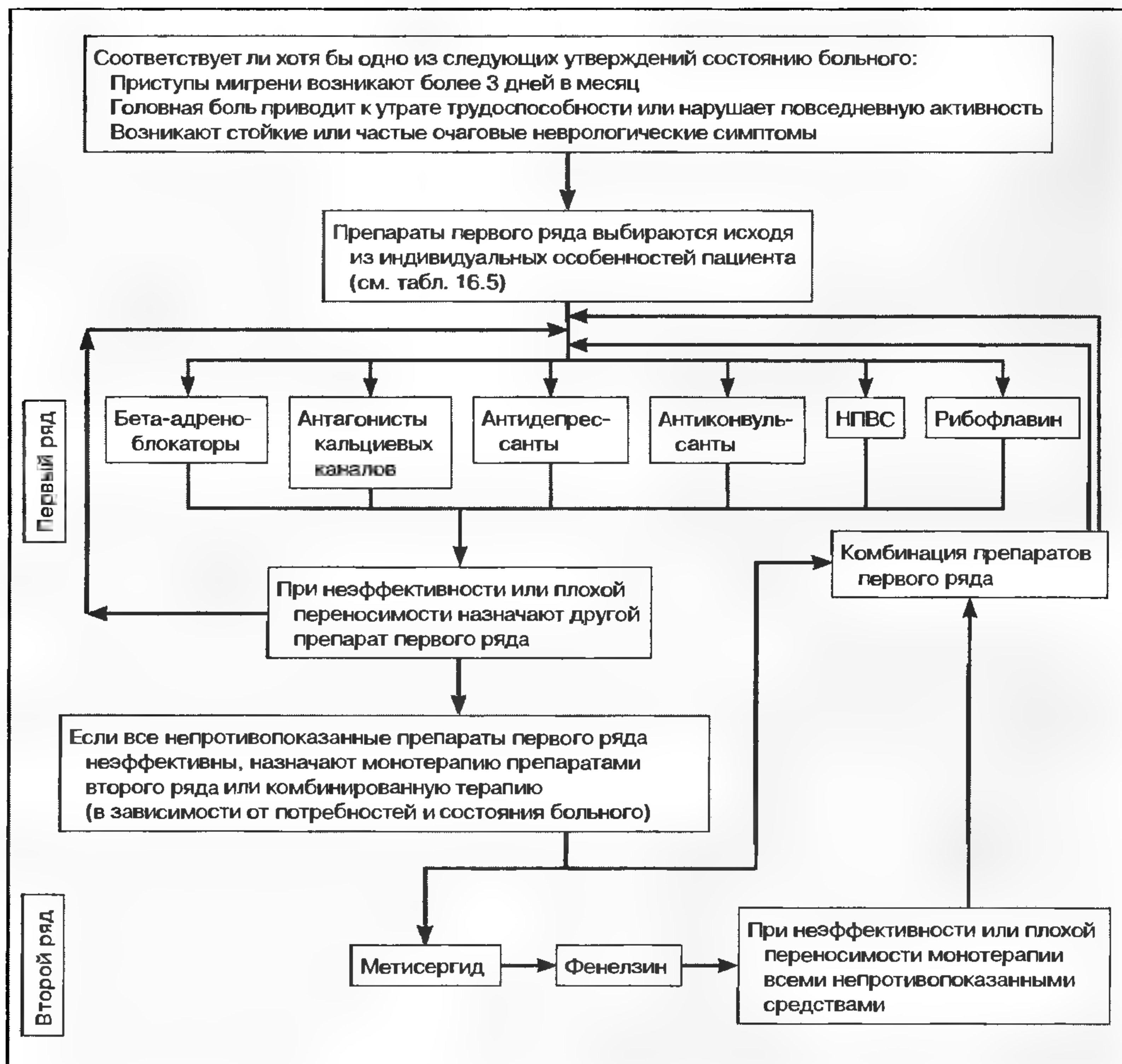


Рис. 16.7. Алгоритм профилактического лечения мигрени

Препараты второй группы могут принести успех при неэффективности препаратов первой группы, однако при их применении отмечаются более частые и более серьезные побочные эффекты.

К препаратам первого ряда относятся бета-адреноблокаторы, НПВС, антагонисты кальциевых каналов, трициклические антидепрессанты и антиконвульсанты. В многоцентровом двойном слепом исследовании показано, что рибофлавин в высокой дозе может оказывать профилактическое действие при мигрени (Schoenen et al., 1997). Со временем, по мере накопления опыта его применения, рибофлавин, возможно, будет отнесен к препаратам первого ряда. К препаратам второго ряда относятся метисергид и фенелзин.

При выборе профилактического средства необходимо учитывать индивидуальные особенности больного, сопутствующие заболевания и другие препараты, которые принимает больной (табл. 16.5). Большинство профилактических средств

Таблица 16.5. Сопутствующие заболевания, влияющие на выбор средства для профилактического лечения мигрени

Сопутствующие заболевания	Показаны	Следует избегать
Ишемическая болезнь сердца	Верапамил	Метисергид
Нарушение проводимости сердца	Дивальпроекс	Верапамил, бета-адреноблокаторы
Сердечная тахикардия	Верапамил, бета-адреноблокаторы	Амитриптилин
Бронхиальная астма	*	Бета-адреноблокаторы
Язва желудка	*	НПВС
Артериальная гипертензия	Верапамил, бета-адреноблокаторы	Амитриптилин
Сахарный диабет	*	Бета-адреноблокаторы
Тиреотоксикоз или заместительная терапия тиреоидным гормоном	Бета-адреноблокаторы	Амитриптилин
Заболевание печени	Атенолол, габапентин	Дивальпроекс
Заболевание почек	*	Атенолол, габапентин, НПВС
Эпилепсия	Дивальпроекс, габапентин	Амитриптилин
Депрессия	Амитриптилин	Бета-адреноблокаторы
Биполярное расстройство	Дивальпроекс	Бета-адреноблокаторы; амитриптилин, НПВС (при приеме лития)
Менструальная мигрень	Напросин	*

* Согласно общим рекомендациям

первоначально использовалось по другим показаниям, и их противомигренозный эффект, обнаруженный случайно, вероятно, не связан с действием, ради которого они ранее применялись.

При назначении профилактического средства лечение начинают с низкой дозы, а затем ее медленно увеличивают каждые 2 недели до существенного урежения приступов, возникновения непереносимых побочных эффектов или достижения максимальной рекомендуемой дозы. Преждевременная отмена препарата может лишить больного эффективной помощи. После достижения нижней границы диапазона терапевтических доз желательно, чтобы больной принимал одну дозу 2–3 недели и сообщал о любом побочном эффекте или изменении частоты или тяжести головной боли. Больного следует предупредить, что препарат действует постепенно и полный его эффект может проявиться лишь через 3–4 недели после достижения эффективной дозы. Если первый препарат оказался неэффективным или плохо переносится, его следует постепенно отменить и начать лечение другим препаратом первого ряда. Прежде чем назначать препараты второго ряда, следует испытать все не противопоказанные данному больному препараты первого ряда.

Если все доступные препараты первого ряда оказались неэффективными, то назначают препарат второго ряда или используют комбинацию двух препаратов первого ряда. Решение лучше всего принимать совместно с пациентом после обсуждения возможных побочных эффектов. Вероятность побочных эффектов повышается, когда используется комбинация двух препаратов. Имеются отдельные сообщения о синергическом эффекте при комбинации амитриптилина и дивальпроекса натрия. Однако эти данные необходимо подтвердить.

При выборе препарата и оценке его эффективности следует также учитывать комплаентность больного — его готовность следовать назначениям врача. Если больной склонен нарушать схему лечения, то предпочтение следует отдать препарату, который можно принимать один-два раза в день, а не препарату с более сложной схемой приема.

Лечение кластерной головной боли. Купирование приступа. Купирование приступа кластерной головной боли требует немедленного приема препарата, способного оказать быстрое действие. Поскольку продолжительность приступа редко превышает 1 ч, прием медленно всасывающихся средств обычно не имеет смысла. Ингаляция кислорода — безопасный и эффективный метод купирования приступов у многих больных. Метод более эффективен у больных с эпизодической кластерной головной болью моложе 50 лет (Kudrow, 1981). В отличие от большинства других лекарственных средств, эффективных при кластерной головной боли, кислород не противопоказан у больных с ишемической болезнью сердца или поражением периферических сосудов. Для подавления головной боли используют 100% кислород, который следует подавать через широкую маску со скоростью 8 л/мин на протяжении 15 минут. Подача кислорода через назальные катетеры, по-видимому, неэффективна. Положительный эффект кислорода обычно проявляется в течение 10 минут после начала процедуры.

В течение полувека для лечения приступов кластерной головной боли применяют эрготамин. Препарат предпочтительнее принять под язык, а не внутрь. К сожалению, препарат больше не выпускают в форме для ингаляций. У многих больных эрготамин достаточно эффективен и хорошо переносится. Эффективным может быть и интраназальное введение дигидроэрготамина (Anderssen, Jespersen, 1986).

Подкожное введение суматриптана быстро становится методом выбора в купировании кластерной головной боли. После инъекции боль и инъекция склер обычно проходят в течение 15–20 мин. Как правило, препарат хорошо переносится больными. Эрготамин и его производные, а также суматриптан противопоказаны при ишемической болезни сердца, довольно распространенной у мужчин среднего возраста, которые составляют значительную долю лиц, страдающих кластерной головной болью.

Профилактическое лечение. Профилактическое лечение направлено на более раннее прекращение кластерного периода. Как правило, лечение назначают только во время кластерного периода и отменяют через несколько недель после последнего приступа. В тех случаях, когда обострения имеют сезонный характер, профилактическое лечение целесообразно начинать за несколько недель до предполагаемого начала кластерного периода, что иногда предупреждает его развитие. Однако непредсказуемое течение кластерных приступов не позволяет с определенностью выяснить, связано ли отсутствие ожидаемого обострения с действием применяемых средств.

Эффективность профилактических средств, используемых при кластерной головной боли, обычно вариабельна. Чаще всего применяют верапамил, эрготамин, метисергид, литий, вальпроевую кислоту, ципрогептадин, а также стероиды, которые назначают внутривенно или внутрь (рис. 16.8).

Лечение хронической ежедневной головной боли. Лечение больных с хронической ежедневной головной болью часто представляет сложную проблему, поскольку ХЕГБ резистентна к лечению. Лечение включает три основных компонента. Во-первых,

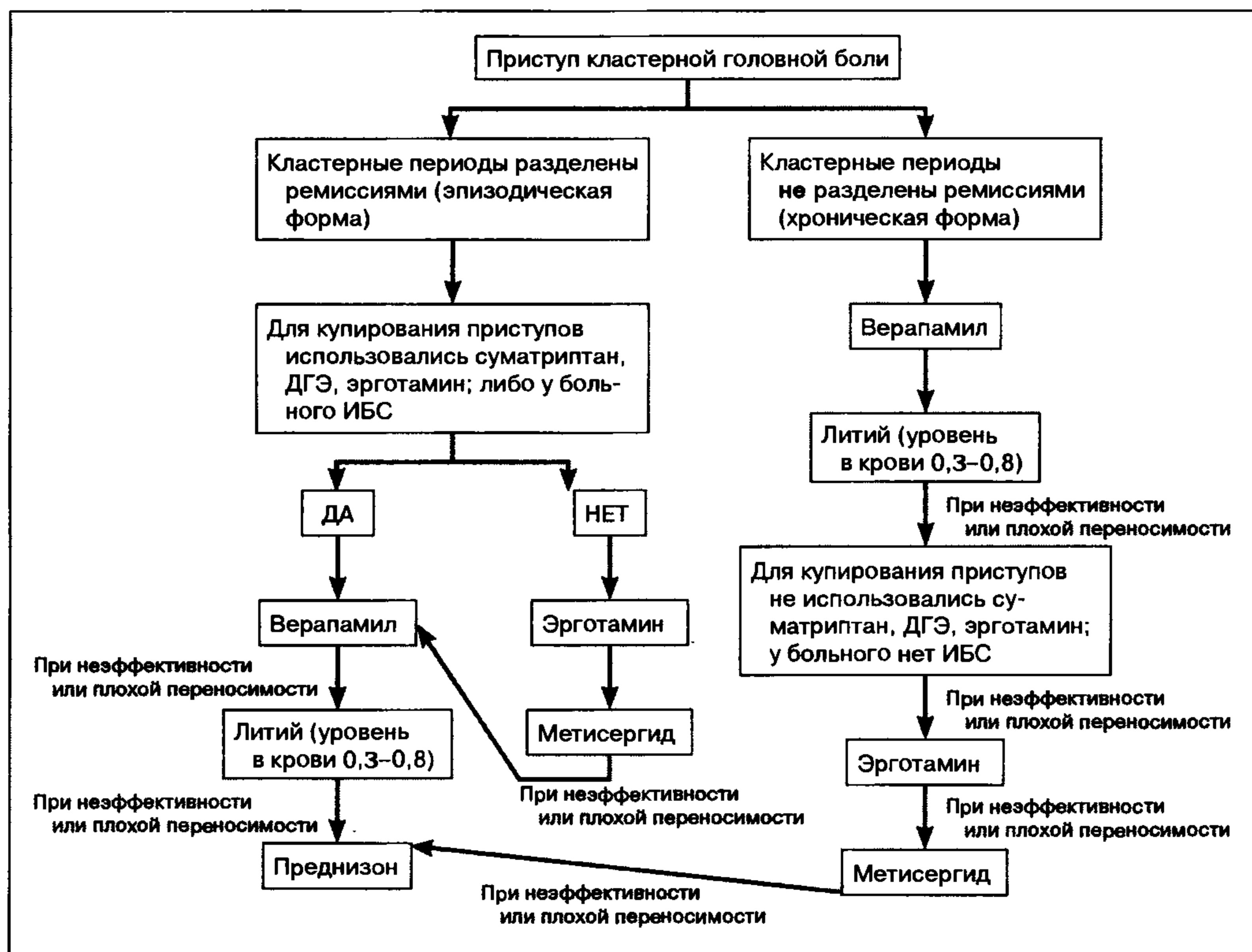


Рис. 16.8. Алгоритм профилактического лечения кластерной головной боли

нужно исключить вторичную головную боль или другой вариант первичной головной боли, возникающей ежедневно, например, кластерную головную боль, постоянную гемикранию или хроническую пароксизмальную гемикранию. При вторичной головной боли проводится лечение основного заболевания. Если явной причины не обнаружено, необходимо разъяснить больному суть его состояния. Во-вторых, необходимо выявить и устранить факторы, которые усиливают боль или поддерживают ежедневный цикл головной боли. В частности, нужно отметить анальгетики, которыми больной злоупотребляет, и провести детоксикацию, оградить больного от действия известных провоцирующих факторов, подчинить его жизнь определенному режиму, выявить и провести коррекцию коморбидных психиатрических или соматических заболеваний. В-третьих, следует начать профилактическое лечение препаратом, который бы помог больному избавиться от ощущения неотвратимости головной боли. Начать профилактическое лечение важно в период отмены препарата, которым больной злоупотреблял. Пациента следует предупредить, что профилактика не будет эффективной, пока он не прекратит злоупотреблять анальгетиками.

Необходимо отменить все симптоматические средства, которыми больной в настоящий момент злоупотребляет, заменив их другим анальгетиком, предпочтительнее одним из НПВС. В этих случаях часто эффективны напросин (500–750 мг) или

кетопрофен (50–100 мг). Новый препарат обычно не может сразу же устранить головную боль, появившуюся в связи отменой препаратов, которыми злоупотребляли, однако его эффективность повысится, как только процесс отмены будет завершен (обычно в течение 4–6 недель). Если больной злоупотребляет высокими дозами барбитуратов или бензодиазепинов, отмену препарата лучше проводить в условиях стационара.

Эффективность профилактической фармакотерапии при ХЕГБ не оценивалась в контролируемых клинических испытаниях. Эмпирические данные свидетельствуют, что наиболее эффективными могут быть амитриптилин — 100–150 мг/сут и дивальпроекс натрия — 1000–1500 мг/сут (Mathew, Ali, 1991). Доксепин также эффективен, особенно если у больного преобладают проявления головной боли напряжения (Morland et al., 1979). Хотя сообщалось об эффективности флуоксетина при ХЕГБ (Saper et al., 1994), прием препарата не всегда приносит успех. При неэффективности указанных средств следует испробовать бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, метисергид, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Лечение других форм головной боли. Целая группа вариантов головной боли объединяется положительной реакцией на индометацин. Остается неизвестным, почему эти варианты головной боли реагируют на индометацин, тогда как при других (например, при мигрени) индометацин значительно менее эффективен. К данной группе относятся:

- 1) хроническая пароксизмальная гемикрания;
- 2) постоянная гемикрания;
- 3) доброкачественная кашлевая боль;
- 4) головная боль физического усилия и коитальная мигрень;
- 5) идиопатическая прокалывающая головная боль.

Лекарственные средства, используемые при головной боли (таблица 16.6)

Алкалоиды спорыньи. Уже более полувека алкалоиды спорыньи широко применяются как для купирования, так и для предупреждения приступов мигрени и кластерной головной боли. Применение этих препаратов обосновано, главным образом, длительным клиническим опытом, а не результатами контролируемых исследований. Побочные эффекты у всех алкалоидов спорыньи схожи, однако при применении дигидроэрготамина они более редки и менее тяжелы, чем при применении эрготамина. Перечень побочных эффектов включает тошноту, рвоту, болезненные мышечные спазмы, слабость, акроцианоз, боль в грудной клетке. Противопоказания: беременность, ишемическая болезнь сердца и другие сердечно-сосудистые заболевания, поражение периферических сосудов, наличие в анамнезе тромбофлебита, феномен Рейно, неконтролируемая артериальная гипертензия, тяжелое нарушение функции печени и почек.

Эрготамина тартрат — классическое средство для купирования приступов мигрени и кластерной головной боли. Эрготамин часто выпускают в комбинации с други-

Таблица 16.6. Перечень лекарственных средств

Класс	Генерическое название	Коммерческое название	Доза
Производное парааминофенола	Ацетаминофен	Тайленол в таблетках и капсулах	325, 500, 650 мг
		Тайленол в суспензии	500 мг/15 мл
		Феверал в свечах	120, 325 мг
		АРАР в каплях	80 мг/2,5 мл
Ингибитор карбоангидразы	Ацетазоламид	Диамокс	125, 250 мг
		Диакарб	250 мг
Антидепрессанты	Амитриптилин	Элавил, эндеп	10, 25, 50, 75, 100, 150 мг
	Дезипрамин	Норпрамин	10, 25, 50, 75, 100, 150 мг
	Нортриптилин	Памелор	10, 25, 50, 75 мг
	Доксепин	Адапин, синэксван Зоналон (крем)	10, 25, 50, 75, 100, 150 мг 5%
	Мапротилин	Лудиомил	25, 50, 75 мг
	Флуоксетин	Прозак	10, 20 мг
	Вальпроевая кислота	Депакин	250 мг
Антиконвульсанты	Дивальпроекс натрия	Депакот	125, 250, 500 мг
	Габапентин	Нейронтин	100, 300, 400 мг
	Топирамат	Топамакс	25, 100 мг
	Пропранолол	Индерал	10, 20, 40, 60, 80 мг
Бета-адреноблокаторы		Индерал LA	60, 120, 160 мг
		Анаприлин, обзидан	10, 40 мг
		Буспар	5, 10 мг
Азапионовый анксиолитик	Буспирон	Буспар	5, 10 мг
Барбитурат	Буталбитал	Аксотал	Бутал, 50 мг + АСК, 650 мг
		Фиоринал	Бутал, 50 мг + АСК, 325 + кофеин, 40 мг
		Эсгезик, фенцет, фиорицет, медгезик, пакапс, репан	Бутал, 50 мг + ацетаминофен, 325 мг + кофеин, 40 мг
		Эсгезик плюс	Бутал, 50 мг + ацетамин, 500 мг + кофеин, 40 мг
		Френелин	Бутал, 50 мг + ацетаминофен, 325 мг
		Френелин форте, седапал, бупал, репан-сf, текон	Бутал, 50 мг + ацетаминофен, 650 мг
		Цалан, изоптин, ииноптин	40, 80, 120, 180, 240 мг
Антагонисты кальциевых каналов	Верапамил	Цалан, изоптин, ииноптин	40, 80, 120, 180, 240 мг

Класс	Генерическое название	Коммерческое название	Доза
Антагонист серотонина	Ципрогептадин	Периакстин, перитол	Таб. 4 мг, сироп 2 мг/5 мл
Производные эрготамина	Эрготамина тартрат	Кафергот, виграин	Таб. 1 мг + кофеин 100 мг; свечи эрг. 2 мг + кофеин 100 мг
		Эргомар	Таб. 2 мг
		Эргостат	Таб. сублингвальные 2 мг
	Дигидроэрготамин	DHE 45	1 мг/мл для инъекций
Диуретик	Метисергид	Сансерт	Таб. 2 мг
	Фуросемид	Лазикс	Таб. 20, 40, 80 мг, р-р для приема внутрь 10 мг/мл, ампулы 2, 4, 10 мл (10 мг/мл)
Симпатомиметик	Изометептена мукат	Мидрин, дурадрин	Изометептен, 65 мг + дихлоралфеназон, 100 мг + ацетам, 325 мг
		Мигралам	Изометептен, 65 мг + кофеин, 100 мг + ацетаминофен, 325 мг
Соли лития	Лития карбонат	Эскалит	300 мг
		Эскалит CR	450 мг
		Литонат	Капс. и таб. 300 мг
Нейролептики/прокинетики	Метоклопрамид	Реглан, церукал	Таб. 5, 10 мг; сироп 5 мг/5 мл; ампулы 2, 10, 30 мл (5 мг/мл)
	Хлорпромазин	Торазин, аминазин	Таб. 10, 25, 50, 100, 200 мг, капсулы SR 30, 75, 150 мг; ампулы 1, 2, 10 мл (25 мг/мл); сироп 10 мг/5 мл, свечи 25, 100 мг
	Прохлорперазин	Сомпазин	Таб. 5, 10, 25 мг, капс. 10, 15 мг; ампулы 2, 10 мл (5 мг/мл); свечи 2,5; 5; 10 мг; сироп 5 мг/5 мл
	Прометазин	Фенерган	Таб. и свечи 12,5; 25; 50 мг; сироп 10 мг/5 мл
Нестероидные противовоспалительные средства	Аспирин	Буфферин, эксцедрин	АСК, 250 мг + ацетаминофен, 250 мг + кофеин, 65 мг
		Норгезик	Орфенадрин, 25 мг + АСК, 385 мг + кофеин, 30 мг
		Экотрин, аскриптин	81, 325, 500 мг
	Ибупрофен	Адвил, мотрин, Нуприн	200, 300, 400, 600, 800 мг
	Кетопрофен	Орудис, кетонал	25, 50, 75 мг
	Напроксен	Напросин	250, 375, 500 мг
	Напроксен натрия	Алев, анапрокс, Афлаксен	220, 275, 550 мг
	Кеторолака триметамин	Торадол	Таб. 10 мг; ампулы 1 мг/мл для в/м введения

Окончание на следующей стр.

Окончание табл. 16.6

Класс	Генерическое название	Коммерческое название	Доза
Опиоидные анальгетики	Индометацин	Индоцин, Индометацин	Капсулы 25 и 50 мг; эликсир 5 мг/мл; свечи 50 мг
	Кодеин	Эмпирин с кодеином	Ацетаминофен, 300 мг + кодеин, 30 или 60 мг
		Тайленол с кодеином	Ацетаминофен, 300 мг + кодеин, 15, 30 или 60 мг
		Фиоринал с кодеином	Буталбитал, 50 мг + аспирин, 325 мг + кофеин, 40 мг + кодеин, 30 мг
	Гидрокодон	Фиорицет с кодеином	Буталбитал, 50 мг + ацетаминофен, 325 мг + кофеин, 40 мг + кодеин, 30 мг
		Лортаб	Гидрокодон, 5 мг + АСК, 500 мг
		Анексия, гидроцет, лорцет, викодин, Анексия, лорцет плюс	Гидрокодон, 5 мг + АСК, 500 мг
		Викодин плюс	Гидрокодон, 7,5 мг + ацетминофен, 650 мг
		Оксикодон	АСК, 325 мг + оксикодон, 5 мг
		Оксикодон	Ацетаминофен, 325 мг + оксикодон, 5 мг
	Пропоксифен	Тилокс	Ацетаминофен, 500 мг + оксикодон, 5 мг
		Дарвон	65 мг
		Вигезик	Ацетаминофен, 650 мг + пропоксифен, 65 мг
	Меперидин	Демерол	Таб. 50, 100, 500 мг, сироп 10 мг/мл, р-р для инъекций 25, 75, 100 мг/мл
		Меперган	Меперидин, 25 мг + прометазин, 25 мг/мл
Ингибитор моно-аминооксидазы	Буторфанол	Стадол	Флакон 10 мл (2 мг/мл)
	Фенелзин	Нардил	15 мг
Глюкокортикоиды	Дексаметазон	Декадрон	4 мг/мл во флаконах по 1, 5, 25 мл; 24 мг/мл в флаконах по 5 и 10 мл
	Преднизон	Дельтазон, преднизон, стерпред, предницен-М	2,5; 5; 10; 20; 50 мг
Триптаны	Суматриптан	Имитрекс, имигран	Таб. 25 и 50 мг; ампулы по 6 мг; назальный спрей 5 и 20 мг
	Наратриптан	Амерге, нарамиг	Таб. 2,5 мг
	Золмитриптан	Зомиг	Таб. 2,5 и 5 мг
	Ризатриптан	Максалт	Таб. 5 и 10 мг

ми средствами — кофеином, фенобарбиталом или алкалоидами белладонны в формах для приема внутрь, под язык или в виде свечей. При лечении мигрени эффективная доза составляет от 0,25 до 2 мг, в зависимости от пути введения. Эффективность эрготамина существенно выше при приеме в начале мигренозного приступа. При применении эрготамина существует опасность развития злоупотребления, которое может способствовать трансформации эпизодических приступов мигрени в хроническую ежедневную головную боль. Крайне редко злоупотребление эрготамином приводит к развитию эрготизма, доза препарата при этом обычно превышает 10 мг в неделю. Эрготизм характеризуется периферическим цианозом, перемежающейся хромотой, некрозом пальцев, инфарктами различных органов.

При купировании приступа кластерной головной боли прием препарата под язык (1–2 мг) предпочтительнее, чем прием внутрь из-за более быстрого начала действия. В течение многих лет эрготамин был единственным профилактическим средством при кластерной головной боли и применялся в дозе 2–4 мг (внутри или в свечах). Как правило, больные с кластерной головной болью хорошо переносят эрготамин. Однако, как и любое сосудосуживающее средство, эрготамин следует с осторожностью назначать мужчинам в возрасте старше 40 лет.

Дигидроэрготамин (ДГЭ) — восстановленная форма алкалоида спорыньи, доступная в инъекционной форме и оказывающая более слабое сосудосуживающее действие на периферические артерии, чем эрготамин. До недавнего времени ДГЭ был основным неопиоидным лечебным средством при тяжелых приступах мигрени. В отличие от эрготамина, ДГЭ может оказать эффект, даже если его вводят на фоне развернутого приступа мигрени. При внутривенном введении ДГЭ в меньшей степени вызывает тошноту, чем эрготамин, тем не менее инъекцию ДГЭ рекомендуют предварить введением противорвотного средства.

Для купирования приступа мигрени (не мигренозного статуса) ДГЭ назначают следующим образом:

- 1) в начале приступа — 1–2 мг ДГЭ внутримышечно или подкожно, повторно можно ввести не более 3 мг в течение 24 часов;
- 2) на фоне развернутого тяжелого приступа — 5 мг прохлорперазина или 10 мг метоклопрамида внутривенно, через 10–15 мин внутривенно ввести ДГЭ в дозе 0,75–1 мг в течение 2–3 мин;
- 3) если приступ не купировался в течение 30 мин, повторно внутривенно может быть введено 0,5 мг ДГЭ.

Наиболее частый побочный эффект ДГЭ — диарея, ее можно устранить с помощью приема внутрь дифеноксилата. Противопоказания к внутривенному введению ДГЭ: вариантная стенокардия, беременность, ишемическая болезнь сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия, поражение периферических сосудов, тяжелое поражение печени и почек.

ДГЭ используется также для купирования приступа кластерной головной боли (в дозе 0,5–1,0 мг). По данным двойного слепого перекрестного исследования, интраназальное введение ДГЭ уменьшало тяжесть приступа, но не его длительность (Andersson, Jespersen, 1986).

Метисергид был введен в клиническую практику в 1960-х годах. Он был одним из первых препаратов для предупреждения приступов мигрени и кластерной головной

боли. Способность метисергида уменьшать частоту, тяжесть и продолжительность приступов мигрени была доказана в двойных слепых контролируемых испытаниях (Southwell et al., 1964; Pedersen, Moller, 1966). Рекомендуемая доза составляет от 2 до 8 мг/сут. К сожалению, метисергид может вызывать серьезные осложнения в виде ретроперитонеального, перикардального или плеврального фиброза. Поскольку эти осложнения способны привести к летальному исходу, метисергид обычно применяют в наиболее тяжелых случаях мигрени при неэффективности иных профилактических средств. Фибротические осложнения на ранней стадии обратимы, поэтому через каждые 6 месяцев лечения метисергидом рекомендуют делать перерывы на 6–8 недель. К ранним симптомам ретроперитонеального фиброза относятся снижение диуреза и боли в спине или нижних конечностях.

Метисергид эффективен примерно у 70% больных с эпизодической формой кластерной головной боли (Cunha et al., 1967). Фибротические осложнения у больных с кластерной головной болью менее вероятны, чем у больных с мигренью, поскольку продолжительность приема препарата обычно не превышает 3 месяцев.

Помимо фиброза и побочных эффектов, типичных для эрготаминов, метисергид способен вызывать депрессию, сонливость, головокружение, периферические отеки.

Антагонисты кальцевых каналов (антагонисты кальция) используются главным образом для лечения артериальной гипертензии и вазоспазма. Первоначально они были предложены для лечения приступов мигрени как средство, тормозящее развитие вазоспастической фазы. Из антагонистов кальция при мигрени наиболее эффективен флунаризин, однако он не разрешен к применению в США. Несколько клинических испытаний нимодипина при мигрени дали неоднозначные результаты. Из других антагонистов кальция только верапамил оказался достаточно эффективным в двойных слепых клинических испытаниях и может быть использован для предупреждения приступов головной боли.

Верапамил используется в профилактическом лечении мигрени и кластерной головной боли в дозе 160–480 мг/сут. В двух небольших контролируемых двойных слепых испытаниях он более эффективно предупреждал приступы мигрени, чем плацебо (Solomon et al., 1987; Markley et al., 1984). В открытом исследовании было показано, что верапамил снижает вероятность возникновения приступов кластерной головной боли в 69% случаев (Gabaï, Spierings, 1989). В другом двойном слепом исследовании верапамил при кластерной головной боли по эффективности не уступал литию (Bussone et al., 1990). Побочные эффекты: артериальная гипотензия, отек, утомляемость, тошнота, запоры, изредка головная боль. Препарат противопоказан при брадикардии, нарушении проводимости сердца, синдроме слабости синусового узла, при необходимости принимать бета-адреноблокаторы.

Антидепрессанты различных фармакологических групп широко используются при профилактическом лечении мигрени, хронической головной боли напряжения, посттравматической и хронической ежедневной головной боли. Для профилактики мигрени используют такие гетероциклические препараты, как амитриптилин, имипрамин, нортриптилин, кломипрамин, доксепин и тразодон. Наиболее весомы доказательства эффективности амитриптилина. Хотя имеется много сторонников применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, таких как флуоксетин, сертралин и пароксетин, убедительных доказательств, подтверждающих их эффективность, нет.

Амитриптилин — третичный амин, эффективность которого при головной боли доказана в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (Couch, Hassanein, 1979; Gomersall, Stuart, 1973). Кроме того, амитриптилин — одно из наиболее эффективных средств лечения посттравматической головной боли и препарат выбора при хронической головной боли напряжения и смешанной головной боли с чертами мигрени и головной боли напряжения. При мигрени амитриптилин применяют в дозе от 10 до 150 мг/сут и выше (при условии хорошей переносимости). При хронической головной боли напряжения и посттравматической головной боли могут потребоваться более высокие дозы — до 250 мг/сут. Терапевтический эффект может проявиться через 4–6 недель после начала лечения. В некоторых случаях использование амитриптилина ограничено его холинолитическими побочными эффектами — сухостью во рту, тахикардией, запорами и задержкой мочи. Другие возможные побочные эффекты — снижение порога эпилептической активности, повышение аппетита, повышенная светочувствительность кожи, а также седативный эффект, который наблюдается особенно часто. Для уменьшения седативного эффекта амитриптилин назначают однократно, за 1–2 ч до сна, а лечение начинают с низкой дозы (например, с 10 мг/сут), а затем дозу медленно увеличивают на протяжении нескольких недель (например, на 10 мг каждые 1–2 недели). Противопоказания — недавно перенесенный инфаркт миокарда, одновременный прием других трициклических антидепрессантов или ингибиторов МАО, закрытоугольная глаукома, задержка мочи, беременность, заболевания сердечно-сосудистой системы, почек или печени.

Доксепин — еще один трициклический антидепрессант, способный уменьшить выраженность головной боли напряжения (Morland et al., 1979). Доксепин назначают в дозе от 10 до 150 мг/сут. Побочные эффекты и противопоказания те же, что у амитриптилина.

Мапротилин — тетрациклический антидепрессант, который может быть полезен при хронической головной боли напряжения. В небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании мапротилин в дозе 75 мг/сут уменьшал выраженность головной боли на 25% и увеличивал количество дней без головной боли на 40%. В дозе 25–150 мг/сут препарат используется для лечения депрессии (Fogelholm, Murgos, 1985). У больных с головной болью мапротилин следует испытывать в низкой дозе. Побочные эффекты — сонливость, тахикардия, снижение порога эпилептической активности. Противопоказания — недавно перенесенный инфаркт миокарда, необходимость одновременного приема ингибиторов МАО, эпилепсия.

Флуоксетин — селективный ингибитор обратного захвата серотонина, который, по некоторым сообщениям, в дозе 20–40 мг/сут уменьшает тяжесть мигрени (Adly et al., 1993). Однако в крупном плацебо-контролируемом исследовании препарат в дозе 20 мг/сут не оказал эффекта при мигрени, но вызвал существенное улучшение у больных с хронической ежедневной головной болью (Saper et al., 1994). Флуоксетин иногда применяется эмпирически при хронической головной боли напряжения. Побочные эффекты — инсомния, боли в животе, тремор. Противопоказания: гиперчувствительность к препарату, необходимость приема ингибиторов МАО, заболевания печени.

Антиконвульсанты, такие как фенитоин и карбамазепин, в течение многих лет эмпирически применялись при мигрени и лицевой боли. Убедительные доказательства эффективности существуют, но лишь в отношении одного антиконвульсанта — валь-

проевой кислоты. Предварительные данные свидетельствуют, что при мигрени могут быть эффективными габапентин и топирамат.

Вальпроевая кислота — препарат, который относительно недавно стал применяться для профилактики мигрени. Способность вальпроевой кислоты или дивальпроекса натрия снижать частоту мигренозных приступов доказана в нескольких двойных слепых контролируемых клинических испытаниях (Hering et al., 1992; Jensen et al., 1994; Cogia et al., 1994; Mathew et al., 1996). В небольших открытых испытаниях показана эффективность этих препаратов при кластерной головной боли (Hering, Kuritzky, 1989) и хронической ежедневной головной боли (Mathew, Ali, 1991). Лечение дивальпроексом натрия начинают с дозы 125–250 мг/сут, затем дозу увеличивают на 125 мг каждые 1–2 недели до выраженного уменьшения частоты головной боли. Эффективная доза колеблется от 750 до 2000 мг/сут в 3 приема. Цель заключается в получении максимального терапевтического действия при минимальных переносимых побочных эффектах. Побочные эффекты вальпроевой кислоты включают тошноту, сонливость, тремор, преходящее выпадение волос, повышение веса, торможение агрегации тромбоцитов, минимальные изменения функциональных показателей печени. У детей вальпроевая кислота может вызывать симптоматику, напоминающую синдром Рейе. Как и другие антиконвульсанты, вальпроевая кислота оказывает тератогенное действие. При приеме препарата в первый триместр беременности в 1–2% случаев рождаются дети с дефектами нервной трубки (Nau, 1994). Противопоказания к назначению вальпроевой кислоты: заболевания печени, предполагаемое хирургическое вмешательство, беременность, нарушения свертываемости крови.

Габапентин — антиконвульсант, который, по данным небольшого двойного слепого (Wessely et al., 1987) и открытого исследований (Mathew, Lucker, 1996), способен предупреждать приступы мигрени. Побочные эффекты включают только преходящую сонливость и легкое головокружение. Благодаря относительно доброкачественным побочным эффектам габапентин — многообещающий препарат, однако его противомигренозный эффект необходимо исследовать более тщательно.

Ацетазоламид — ингибитор карбоангидразы, назначаемый в дозе 500–1000 мг 2 раза в день для лечения доброкачественной внутричерепной гипертензии. Действие препарата связано с торможением продукции цереброспинальной жидкости. Ацетазоламид иногда используется также в дозе 250 мг 2 раза в день для предупреждения острой горной болезни, одним из основных проявлений которой является головная боль. Побочные эффекты включают парестезии, почечнокаменную болезнь, анорексию, желудочно-кишечные расстройства, преходящую миопию, сонливость и утомляемость. Имеются единичные сообщения о развитии дисфункции почек, напоминающей сульфаниламидную нефропатию. Препарат противопоказан у больных с нефролитиазом, печеночной или почечной недостаточностью.

Ацетаминофен — препарат с анальгезирующим и жаропонижающим действием, который в дозе 650–1000 мг часто бывает очень эффективным в лечении легкой мигрени и головной боли напряжения. При тяжелой головной боли применение ацетаминофена часто не дает нужного эффекта, но в комбинации с барбитуратами, кофеином или опиоидами его эффективность может существенно повышаться. Приступы легкой или умеренно выраженной головной боли во время беременности следует лечить именно ацетаминофеном. Побочные эффекты со стороны желудка при применении ацетаминофена гораздо менее выражены, чем при использовании

НПВС. В целом, при приеме препарата в терапевтических дозах побочные эффекты наблюдаются редко. Токсические дозы препарата могут вызывать некроз печени.

Бета-адреноблокаторы широко применяются в качестве гипотензивных средств. В клинических испытаниях противомигренозный эффект выявлен у пяти препаратов, в том числе у неселективных бета-адреноблокаторов пропранолола в дозе 40–200 мг/сут (Frossman et al., 1976), надолол в дозе 20–80 мг/сут (Ryan et al., 1983), тимолола в дозе 20–60 мг/сут (Stellar et al., 1984), а также у блокаторов бета₁-адренорецепторов атенолола — 25–150 мг/сут (Frossman et al., 1983) и метопролола — 50–250 мг/сут (Kangasneimi et al., 1987). К побочным эффектам этих препаратов относятся снижение способности бронхов к расширению, артериальная гипотензия, брадикардия, утомляемость, головокружение, желудочно-кишечные расстройства (тошнота, диарея, запоры), депрессия, нарушения сна, снижение памяти. Противопоказания: бронхиальная астма, хронические обструктивные заболевания легких, сердечная недостаточность, нарушение проводимости сердца, поражение периферических сосудов, сахарный диабет с нестабильным уровнем сахара в крови.

Буспирон — азапироновый анксиолитик, парциальный агонист 5-HT_{1A}-рецепторов. Сообщалось, что в дозе 30 мг/сут он столь же эффективен при профилактическом лечении хронической головной боли напряжения, как и амитриптилин в дозе 50 мг/сут (Mitsikostas, 1997). Побочные эффекты: головокружение, тошнота, головная боль, раздражительность, возбуждение. Противопоказания: гиперчувствительность к препарату, прием ингибиторов МАО.

Буталбитал — барбитурат, который (в количестве 50 мг) наряду с кофеином (50 мг), аспирином (325 мг) или ацетаминофеном (325–500 мг) входит в состав нескольких комбинированных анальгетических препаратов, широко используемых для лечения мигрени и головной боли напряжения. В состав некоторых препаратов включен также кодеин. Рекомендуемая доза — 2 таблетки каждые 4 ч, но не более 6 таблеток в день. Указанные комбинации целесообразно применять при редких эпизодах умеренно выраженной или интенсивной головной боли. Однако если эти препараты используются чаще, чем раз в неделю, возникает опасность злоупотребления и возникновения рикошетной головной боли. При использовании буталбитала и врачи, и пациенты должны учитывать опасность развития злоупотребления. Побочные эффекты: сонливость, головокружение, одышка, желудочно-кишечные расстройства. Комбинированные анальгетики противопоказаны при гиперчувствительности к любому из их компонентов, наличии в анамнезе указаний на лекарственную зависимость, а также при патологии почек и печени.

Изометептена мукат — средство с легким вазоконстрикторным действием (65 мг в капсуле), используемое в комбинации с ацетаминофеном (325 мг) и мягким седатиком дихлоралфеназоном (100 мг). Применяется для купирования умеренно выраженной головной боли напряжения и мигренозной боли. При появлении головной боли следует принять 2 капсулы, затем возможен повторный прием по 1 капсуле каждый час, но не более 5 капсул за 12 часов. Побочные эффекты: головокружение, тахикардия, изредка — кожные высыпания. Опыт показывает, что это средство реже вызывает рикошетную головную боль, чем другие комбинированные анальгетики, однако его, как и любой другой анальгетик, не рекомендуют применять ежедневно. Противопоказания: глаукома, тяжелое поражение печени, почек или сердца, артериальная гипертензия, необходимость приема ингибиторов МАО.

Кортикостероиды часто вводят внутривенно при лечении мигренозного статуса и резистентной к лечению кластерной головной боли. В этих ситуациях чаще используют дексаметазон, который вводят по 12–20 мг внутривенно (Edmeads, 1988). При хронической и эпизодической формах кластерной головной боли, а также при мигренозном статусе после внутривенного введения дексаметазона или с самого начала лечения назначают также преднизолон внутрь в постепенно снижающейся дозе. Однако эффективность кортикостероидов при кластерной головной боли не доказана в контролируемых клинических испытаниях (Kudrow, 1991). Преднизолон обычно назначают в дозе 60–80 мг в день в течение недели, а затем препарат постепенно отменяют в течение 2–4 недель. Дозы должны подбираться индивидуально. Побочные эффекты: гипернатриемия, гипокалиемия, остеопороз, асептический некроз бедра, язвенная болезнь желудка, желудочно-кишечные кровотечения, гипергликемия, артериальная гипертензия, психические расстройства, увеличение массы тела. Кортикостероиды противопоказаны при микобактериальной или системной грибковой инфекции, глазном герпесе, а также при указании в анамнезе на гиперчувствительность к этим препаратам.

Лития карбонат используется для профилактического лечения эпизодической и хронической кластерной головной боли. Его эффективность показана в более чем в 20 открытых клинических испытаниях (Ekblom, 1981). Поскольку у препарата узкое терапевтическое окно, во время лечения рекомендуется исследовать содержания лития в сыворотке через 12 часов после его приема. Терапевтическая концентрация в крови составляет от 0,3 до 0,8 ммоль/л. При кластерной боли литий оказывает терапевтическое действие при низкой концентрации в крови. При одновременном приеме НПВС и тиазидных диуретиков возможно повышение концентрации лития в сыворотке. В среднем суточная доза лития варьирует от 600 до 900 мг, однако ее следует корректировать с учетом концентрации препарата в сыворотке. Побочные эффекты: тремор рук, полиурия, жажда, тошнота, диарея, мышечная слабость, атаксия, нарушение аккомодации, головокружение. Противопоказания: тяжелое истощение, заболевания почек и сердца, дегидратация, гинатриемия, необходимость приема диуретиков или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.

Метоклопрамид — производное бензамида, часто комбинируемое с НПВС или ДГЭ при купировании тяжелых приступов мигрени. В двойном слепом исследовании показано, что даже при изолированном применении метоклопрамид (10 мг внутривенно) превосходит плацебо при купировании тяжелого приступа мигрени в условиях отделения неотложной помощи (Tek et al., 1990). Это вызывает некоторое удивление, поскольку в других исследованиях при применении метоклопрамида не удалось продемонстрировать дополнительного ослабления тошноты (Tokola et al., 1984) или усиления анальгетического эффекта при его добавлении к эрготамину (Slettnes, Sjaastad, 1977). Рекомендуемая доза: 5–10 мг внутривенно. Побочные эффекты: акатизия, сонливость, дистоническая реакция. Противопоказания: необходимость применения нейролептиков, беременность, грудное кормление, феохромоцитома.

Нейролептики используются как альтернатива опиоидным анальгетикам или сосудосуживающим средствам в условиях отделения неотложной помощи для купирования тяжелых приступов мигрени. Благоприятное действие препаратов связано с противорвотным, прокинетическим и седативным эффектами.

Хлорпромазин — нейролептик, производное фенотиазина, иногда использующееся при тяжелых приступах мигрени, если вазоактивные препараты или опиоиды противопоказаны или неэффективны. В небольшом двойном слепом параллельном исследовании ослабление боли под влиянием хлорпромазина было статистически не значимым (McEwen et al., 1987). В более крупном слепом сравнительном исследовании хлорпромазин оказался значительно более эффективным, чем вводимый внутривенно мепередин (Lane et al., 1989) или дигидроэрготамин (Bell et al., 1990). Необходимость внутривенного введения, возможность развития артериальной гипотензии, сонливости, акатизии ограничивают использование хлорпромазина. Прежде чем вводить хлорпромазин, необходимо наладить систему для внутривенной инфузии и ввести 500 мл изотонического раствора хлорида натрия. Только после этого вводят 10 мг хлорпромазина, затем можно повторить ту же дозу через 1 ч. После введения препарата необходимо регулярно измерять артериальное давление, а больной в течение часа должен оставаться в постели. Вместо хлорпромазина можно ввести прохлорперазин, 10 мг внутривенно, при этом нет необходимости в предварительной инфузии изотонического раствора. При необходимости препарат вводят повторно через 30 мин. Побочные эффекты: ортостатическая гипотензия, сонливость, сухость во рту, дистоническая реакция, злокачественный нейролептический синдром. Нейролептики противопоказаны при повышенной чувствительности к ним, а также при необходимости принимать другие препараты, угнетающие ЦНС.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) оказывают анальгетический, противовоспалительный и жаропонижающий эффекты, тормозя активность циклооксигеназы. Торможение циклооксигеназы блокирует образование провоспалительных простагландинов и агрегацию тромбоцитов. Эти препараты могут применяться как для купирования приступа мигрени и головной боли напряжения, так и для кратковременной профилактической терапии при мигрени и некоторых других вариантах головной боли. В связи с этим трудно соотнести профилактическую эффективность препаратов с их способностью тормозить функцию тромбоцитов. Нет данных и о сравнительной эффективности различных НПВС, которые были бы получены в адекватных клинических испытаниях.

Ниже представлены НПВС, которые наиболее часто используются для купирования первичной головной боли, такой как мигрень или головная боль напряжения.

Препараты	Начальная доза (мг)	Доза для повторного приема (мг)
Аспирин	900–1000	975
Ибупрофен	600–800	600
Кетопрофен	50–75	50
Напросин	500–825	500
Напроксен	550	275
Кеторолак (внутрь)	20	10
Индометацин (свечи)	50	—

Кроме того, некоторые НПВС эффективны в профилактике мигрени. К ним относятся аспирин в дозе 675 мг 2 раза в день (O'Neill, Mann, 1978), напросин в дозе 250 мг

2 раза в день (Lindegaard et al., 1980), напроксен в дозе 550 мг 2 раза в день (Welch et al., 1985), кетопрофен в дозе 50 мг 3 раза в день (Stensrud, Sjaastad, 1974), мефенаминовая кислота в дозе 500 мг 3 раза в день (Johnson et al., 1986). В контролируемых исследованиях показана эффективность напроксена в лечении менструальной мигрени (Sances et al., 1990; Szekely et al., 1989), которая особенно трудно поддается лечению.

Побочные эффекты НПВС преимущественно связаны с отрицательным действием на желудочно-кишечный тракт. К ним относятся диспепсия, диарея, гастрит, а также повышенная кровоточивость. При длительном приеме высоких доз возможна дисфункция почек. При токсическом уровне препаратов в крови может возникать шум в ушах. Противопоказания: язвенная болезнь, гиперчувствительность к другим НПВС, хроническая антикоагулянтная терапия, заболевания печени или почек, возраст моложе 12 лет.

Индометацин — метилированное производное индола. Препарат уникально эффективен при нескольких сравнительно редко встречающихся формах головной боли, в том числе при хронической пароксизмальной гемикрании, доброкачественной кашлевой головной боли, головной боли, индуцируемой физическим усилием и половой активностью, идиопатической прокальвающей головной боли.

Лечение этих форм головной боли начинают с дозы 25 мг 2 раза в день, затем ее повышают каждые несколько дней до прекращения приступов. Для этого требуется иногда дозу наращивают до 150 мг/сут. После стабилизации состояния дозу постепенно снижают до минимального эффективного значения (обычно от 25 до 100 мг/сут). Существуют существенные индивидуальные различия в величине эффективной дозы. Хотя после отмены поддерживающей дозы головная боль нередко возобновляется, тем не менее, возможны и длительные ремиссии.

Индометацин может вызывать серьезные желудочно-кишечные осложнения при длительном приеме, в том числе диспепсию, язву желудка, желудочно-кишечное кровотечение. Возможны и другие побочные эффекты — головокружение, тошнота, геморрагическая сыпь. Важно найти минимальную эффективную дозу, что снижает вероятность этих побочных эффектов. В форме элексира или свечей индометацин переносится лучше, чем в таблетированной форме. Противопоказания: гиперчувствительность к препарату, бронхиальная астма, крапивница и ринит при применении НПВС, язвенная болезнь.

Кеторолак треметамин — сильнодействующее нестероидное противовоспалительное средство, которое выпускается в таблетированной форме и растворе для инъекций. Препарат можно вводить внутримышечно (60–90 мг) при лечении тяжелых приступов мигрени в качестве альтернативы наркотическим анальгетикам, особенно при наличии тошноты и рвоты. Тем не менее, в одном из исследований этот дорогостоящий метод лечения оказался менее эффективен, чем комбинация ДГЭ с метоклопрамидом (Klapper, Stanton, 1991). Однако у части больных кеторолак оказывает хороший эффект и может быть особенно полезен в тех ситуациях, когда внутривенное введение затруднено либо если противопоказаны такие вазоактивные средства, как ДГЭ или суматриптан. Побочные эффекты: желудочно-кишечные расстройства, артериальная гипотензия, кожные высыпания, бронхоспазм, повышенная кровоточивость — возможны даже при кратковременном применении. Как и другие НПВС, при длительном применении кеторолак может вызывать нефропатию. Противопоказания те же, что и у других НПВС.

Опиоидные (наркотические) анальгетики широко используются в составе комбинированных препаратов для приема внутрь при умеренных или тяжелых приступах мигрени, головной боли напряжения, кластерной головной боли. Кроме того, опиоиды для внутримышечного или внутривенного введения (например, меперидин) часто используются для купирования тяжелых приступов мигрени в условиях отделения неотложной помощи. Побочные реакции: сонливость, головокружение, тошнота, рвота, запоры, атаксия, зависимость. Противопоказания к применению наркотических анальгетиков включают: гиперчувствительность, наличие лекарственной зависимости или необходимость применения ингибиторов МАО. Приема внутрь или интраназального введения опиоидов следует избегать при лечении хронической головной боли напряжения, пока не будут испробованы все другие альтернативы. Однако в определенных ситуациях, например, при беременности или тяжелом заболевании сосудов, опиоидные анальгетики могут быть единственным доступным лечебным средством. К группе опиоидных анальгетиков относятся кодеин (15–60 мг), гидрокодон (2,5–10 мг), оксикодон (5–10 мг), пропоксифен (65–200 мг), меперидин (50–100 мг). Несмотря на ранее высказанное мнение о низком риске злоупотребления при интраназальном применении буторфанола, у больных с мигренью очень часто отмечается тенденция к самостоятельному наращиванию дозы препарата.

Прежде чем назначать опиоиды при хронической головной боли следует четко определить цель их применения, дозы и длительность лечения. С больным следует подробно обсудить возможность развития рикошетной головной боли и зависимости.

Меперидин в комбинации с противорвотным средством широко применяется в условиях отделения неотложной помощи для лечения тяжелых приступов мигрени, несмотря на отсутствие результатов двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаний, которые бы подтверждали его эффективность. В одном сравнительном исследовании было показано, что по эффективности он уступает ДГЭ (Belgrade et al., 1989). Меперидин следует использовать главным образом у больных с редкими тяжелыми приступами, а также при наличии противопоказаний к другим средствам (например, у больных с тяжелым поражением периферических, церебральных или коронарных артерий или при беременности).

Суматриптан — агонист серотониновых рецепторов, вызывающий сужение менингеальных сосудов и подавляющий в них нейрогенное воспаление. В масштабных двойных слепых клинических испытаниях подкожное введение 6 мг суматриптана значительно уменьшало головную боль в течение 1 ч у 80% больных, тогда как плацебо ослабляло головную боль только в 22% случаев (Moskowitz, Cutrer, 1993). После введения суматриптана отмечалось также уменьшение тошноты, рвоты, светочувствительности и звукобоязни. Эффективность препарата была одинакова, если его вводили в пределах 4 ч после начала приступа. При приеме таблетированной формы (25 и 50 мг) препарат действовал гораздо медленнее. В настоящее время выпускается форма и для интраназального введения суматриптана. Интраназально препарат вводят в дозе 20 мг, эффект в этом случае проявляется в течение 15–20 мин.

Подкожное введение суматриптана позволяет быстро купировать приступ кластерной головной боли. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании суматриптан в течение 15 мин уменьшал боль и инъекцию склер у трех четвертей больных (Sumatriptan Cluster Headache Group, 1991). Поскольку значительную долю

больных с кластерной головной болью составляют мужчины среднего возраста, для которых характерен высокий риск ишемической болезни сердца, у этой категории больных суматриптан и другие сосудосуживающие средства следует применять с осторожностью.

Побочные эффекты суматриптана, как правило, имеют преходящий характер и включают ощущение сдавления головы, шеи и грудной клетки, ощущение покалывания в шее и на волосистой части головы, иногда головокружение. Противопоказания: диагностированная ишемическая болезнь сердца или подозрение на нее, беременность, вазоспастическая стенокардия, неконтролируемая гипертензия.

Фенелзин — ингибитор МАО, иногда используемый в дозе от 15 до 60 мг/сут для предупреждения приступов мигрени у больных, резистентных к другим средствам. Единственное свидетельство его эффективности было получено в открытом исследовании у 25 больных с тяжелой мигренью, не реагирующих на другие методы лечения. Эти больные принимали фенелзин в дозе 45 мг/сут до 2 лет (Anthony, Lance, 1969). У 20 из них отмечалось более чем 50% уменьшение частоты приступов головной боли. Комбинация фенелзина с суматриптаном, по-видимому, безопасна (Diamond, 1995). Возможность развития гипертонических кризов после потребления тирамин-содержащих продуктов или введения симпатомиметических средств ограничивает применение фенелзина, и он показан, главным образом, при тяжелой мигрени, резистентной к другим средствам. Возможны и другие побочные эффекты: ортостатическая гипотензия, задержка мочи, желудочно-кишечные расстройства, гепатотоксичность, нарушение эякуляции. Фенелзин нельзя комбинировать с симпатомиметиками, в том числе с препаратами против насморка, противоастматическими средствами, анорексигенами, другими ингибиторами МАО, антидепрессантами-производными дибензамина. Больные, принимающие фенелзин, должны ограничить прием тирамин-содержащих продуктов, в том числе ферментированных сыров, алкогольных напитков, квашеной капусты, сосисок, печени, бобов и т.д. Противопоказанием к назначению препарата являются феохромоцитома, сердечная недостаточность, нарушение функции печени.

Фуросемид — петлевой диуретик, иногда применяемый в дозе 40–160 мг/сут для лечения доброкачественной внутричерепной гипертензии как средство, способное подавлять продукцию ЦСЖ. Больным, принимающим фуросемид, необходимо увеличить потребление калия. Побочные эффекты: тошнота, рвота, анорексия, желтуха, васкулит, шум в ушах, головокружение, нарушение аккомодации, анемия, тромбоцитопения, дерматит, ортостатическая гипотензия, гипокалиемия. Противопоказания: гиперчувствительность и беременность.

Ципрогептадин особенно широко используется как антигистаминное средство. Кроме того, в дозах от 4 до 24 мг/сут он применяется для предупреждения приступов мигрени у детей и взрослых, иногда при кластерной головной боли. В открытом исследовании ципрогептадин в дозе 12–24 мг/сут у 15 больных из 100 полностью устранял приступы головной боли, а еще у 31% больных вызывал значительное улучшение (Cunhan et al., 1964). В другом открытом исследовании он был эффективен в 65% случаев (Klimek, 1979). Побочные эффекты: сонливость, сухость во рту, задержка мочи, увеличение массы тела. Противопоказания: глаукома, гиперчувствительность к препарату, необходимость применения ингибиторов МАО, язвенная болезнь, гиперплазия предстательной железы, пилородуоденальная обструкция.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

Серотонинергические средства

Серотонин (5-НТ) — нейромедиатор, чаще других упоминаемый при обсуждении патогенеза мигрени. Тем не менее большинство доказательств его участия в развитии мигрени имеют косвенный характер (Ferrari, Saxena, 1993). Например, во время приступа концентрация 5-НТ в тромбоцитах снижена на 30%, а в плазме — на 60%. Резерпин, истощающий запасы биогенных аминов, вызывает атипичную головную боль у больных мигренью, вероятно, усиливая высвобождение 5-НТ из внутриклеточных депо. Аналогичным образом хлорофенилпиперазин (ХФП), основной метаболит антидепрессанта тразодона, способен вызывать у человека мигреноподобную боль, активируя 5-НТ_{2В}- и 5-НТ_{2С}-рецепторы. Вероятно, наиболее убедительным свидетельством участия 5-НТ в патогенезе мигрени служит способность лекарственных средств, взаимодействующих с 5-НТ-рецепторами, купировать приступы мигрени (алкалоиды спорыньи и суматриптан) или предупреждать их (метисергид, пизотифен, ципрогептадин).

В настоящее время с помощью фармакологических методов и молекулярного клонирования идентифицировано 15 разных типов 5-НТ-рецепторов (Noyer et al., 1994). Поскольку препараты, купирующие приступы мигрени и предупреждающие их, вероятно, имеют разные механизмы действия, они рассматриваются отдельно.

Препараты, купирующие приступы мигрени. Эффективность препаратов спорыньи при мигрени была установлена в 1920-х годах, однако то, что они способны взаимодействовать с 5-НТ-рецепторами, оставалось неизвестным до 1950-х годов. С фармакологической точки зрения эти препараты в высшей степени неселективны и взаимодействуют практически со всеми моноаминовыми рецепторами. Первоначально предполагалось, что их эффект при мигрени объясняется усилением симпатической активности. Graham и Wolff (1938) предположили, что эффективность эрготамина обусловлена его вазоконстрикторным действием на экстракраниальные сосуды. Сравнительно недавно был создан суматриптан в результате планомерного поиска препарата, способного активировать вазоконстрикторные 5-НТ-рецепторы (Saxena, Tfelt-Hansen, 1993). Однако роль вазоконстрикции в антимигренозном эффекте суматриптана и алкалоидов спорыньи остается не до конца ясной. Возможно, активация рецепторов нейронов ганглия тройничного нерва или стволового ядра тройничного нерва имеет не менее, а, возможно, и более важное значение (Moskowitz, 1992).

Предполагают, что в патогенезе сосудистой головной боли и механизме действия противомигренозных средств важную роль играет нейрогенное воспаление (Moskowitz, 1992). Этот процесс сопровождается вазодилатацией, экстравазацией белков плазмы и опосредуется высвобождением вазоактивных пептидов, таких как субстанция Р, нейрокинин А, CGRP из тригеминоваскулярных сенсорных волокон. Такинины индуцируют как эндотелий-зависимую вазодилатацию, так и усиление сосудистой проницаемости, действуя на рецепторы эндотелия. CGRP индуцирует вазодилатацию, активируя рецепторы на гладкомышечных клетках сосудов. Существует несколько доказательств, свидетельствующих о важности нейрогенного воспаления в патогенезе приступа мигрени. В частности, показано, что эрготамин и суматриптан в дозах, сопоставимых с теми, что применяют для купирования приступа мигрени, блокируют процесс воспаления в твердой мозговой оболочке крыс, вызванный электрической стимуляцией тригеминальных нейронов. Эти препараты тормозят воспалительную реакцию даже в том случае, когда их вводят через 45 мин после электрической стимуляции. Более того, другие препараты, эффективные при приступе мигрени, такие как опиоиды (Saito et al., 1988), вальпроевая кислота (Lee et al., 1995), аспирин (Buzzi et al., 1989), но не влияющие на 5-НТ₁-рецепторы, также блокируют экстравазацию белков плазмы.

Остается неясным, с воздействием на какие типы рецепторов связана противомигренозная активность алкалоидов спорыньи и суматриптана. Известно, что препараты спорыньи неселективно активируют серотониновые рецепторы, а суматриптан обладает высоким сродством к 5-HT_{1B} , 5-HT_{1D} и 5-HT_{1F} в меньшей степени — к 5-HT_{1A} -рецепторам (Saxena, Tfelt-Hansen, 1993). Другие новые противомигренозные средства, например, золмитриптан, действуют на те же типы рецепторов (Pauwels et al., 1997). 5-HT_{1A} -рецепторы, по-видимому, не играют существенной роли в механизме действия противомигренозных средств, так как они не опосредуют ни вазоконстрикторное действие препаратов, ни их способность тормозить нейрогенное воспаление (Moskowitz, Waeber, 1997). Экспериментальные данные свидетельствуют, что 5-HT_{1B} -рецепторы опосредуют вазоконстрикцию. На экспериментальных моделях нейрогенного воспаления показано, что у крыс и мышей в развитии воспаления важную роль, вероятно, играют 5-HT_{1B} -рецепторы, у морских свинок — 5-HT_{1D} -рецепторы, а у крыс и морских свинок, возможно, и 5-HT_{1F} -рецепторы.

Полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой и эксперименты с гибридизацией *in situ* выявили у человека одинаковое количество мРНК 5-HT_{1D} и 5-HT_{1B} -рецепторов в ганглии тройничного нерва (Bouchelet et al., 1996). В ганглии тройничного нерва человека была также обнаружена мРНК 5-HT_{1F} -рецепторов, причем отмечено, что они локализуются пресинаптически. Интересно, что мРНК для 5-HT_{1B} и 5-HT_{1F} -рецепторов, но только следовые количества мРНК 5-HT_{1D} -рецепторов были обнаружены в цереброваскулярных тканях. У человека мРНК 5-HT_{1B} -рецепторов была обнаружена в одной из коронарных артерий. Анализ сообщений о побочном действии суматриптана на сердечно-сосудистую систему позволил предположить, что селективные агонисты 5-HT_{1D} -рецепторов, не способные взаимодействовать с 5-HT_{1B} -рецепторами, могут облегчать головную боль, вызывая гораздо меньше побочных эффектов (MacIntyre et al., 1993). Антисыворотка, специфичная по отношению к 5-HT_{1D} -рецепторам, окрашивает тригеминальные аксоны в оболочках мозга, тогда как антисыворотка, специфичная к 5-HT_{1B} -рецепторам, окрашивает гладкую мускулатуру сосудов. В настоящее время не разработаны селективные агонисты 5-HT_{1D} -рецепторов, которые можно было бы подвергнуть клиническим исследованиям.

Профилактические средства. Так называемые антисеротониновые препараты — первые средства, которые стали применять для предупреждения приступов мигрени. Их продолжают использовать по настоящее время (Tfelt-Hansen, Sahena, 1993). Метисергид — производное спорыньи, которое оказывает сложное действие на серотонинергическую и другие нейромедиаторные системы. Другие антисеротониновые препараты, такие как ципрогептадин, пизотифен и лизурид, также способны предупреждать приступы мигрени. Эффективным профилактическим средством при мигрени является и трициклический антидепрессант amitriptилин. Причем этот эффект препарата не зависит от его антидепрессивного действия. Общей особенностью всех этих препаратов является способность блокировать 5-HT_{2A} -рецепторы.

Хорошо известно, что метисергид способен блокировать сокращение сосудистой и несосудистой гладкой мускулатуры за счет действия на 5-HT_{2A} -рецепторы. Тем не менее, маловероятно, что блокада этих рецепторов объясняет терапевтический эффект антисеротониновых средств, поскольку другие антагонисты 5-HT_{2A} -рецепторов, например, миансерин, кетансерин и ICI 169,369 не оказывают профилактического эффекта при мигрени. Предполагают, что вазоконстрикторное действие метисергида и его активного метаболита метилэргометрина объясняет его терапевтическую активность. Торможение нейрогенного воспаления при длительном приеме метисергида также может объяснить его способность предупреждать приступы мигрени.

Fozard и Kalkman (1994) предположили, что активация 5-HT_{2B} - и, возможно, 5-HT_{2C} -рецепторов может играть решающее значение в инициации приступа мигрени. Эта гипотеза основывалась на данных о способности мета-хлорофенилпиперазина, агониста этих рецепторов, провоцировать приступы мигрени у контрольных лиц и больных мигренью, а также о том, что

дозы ряда профилактических противомигренозных средств коррелировали с их способностью блокировать 5-HT_{2B}-рецепторы. Эта корреляция была обнаружена в отношении таких классических антагонистов 5-HT_{2B} рецепторов, как метисергид, пизотифен, Org GC 94, ципрогептадин, миансерин, а также средств, которые обычно не относятся к этой группе, например, амитриптилина, хлорпромазина, пропранолола. Дополнительным аргументом явилось то, что кетансерин и пиндолол, не обладающие противомигренозной активностью, являются слабыми антагонистами 5-HT_{2B}-рецепторов. Более того, мРНК 5-HT_{2B}-рецепторов обнаружена во всех обследованных кровеносных сосудах, а активация этих рецепторов вызывала эндотелий-зависимое расширение сосудов, преимущественно за счет высвобождения оксида азота. Это, в свою очередь, может активировать и сенсibilизировать тригеминоваскулярные нейроны и инициировать процесс нейрогенного воспаления, связанный с мигренью.

ГАМКергические средств

Вальпроевая кислота оказывает многообразные эффекты на опосредуемые и не опосредуемые нейромедиаторами клеточные процессы, в связи с этим она может оказывать терапевтическое действие в различных клинических ситуациях (Cutrer et al., 1997). Усиление ГАМКергической передачи, вероятно, наиболее хорошо известное ее действие. Вальпроевая кислота увеличивает содержание в мозге ГАМК, стимулируя синтезирующий ГАМК фермент — глутаматдекарбоксилазу и тормозя активность ферментов, осуществляющих метаболизм ГАМК. Кроме того, вальпроевая кислота модулирует несколько других нейромедиаторных систем, в том числе использующих в качестве медиатора возбуждающие и тормозные аминокислоты, серотонин, дофамин, энкефалины, хотя остается неизвестным, являются ли эти эффекты следствием прямого действия вальпроевой кислоты или опосредованы усилением ГАМКергической передачи. В терапевтических концентрациях вальпроевая кислота тормозит длительные повторные разряды, вызванные деполяризацией корковых и спинальных нейронов мышей (McLean, Macdonald, 1986). Этот эффект, по-видимому, обусловлен замедлением восстановления потенциал-зависимых натриевых каналов после их инактивации.

Эффективность вальпроевой кислоты в качестве противомигренозного средства может объясняться ее действием на различные уровни мигренозного каскада. Например, вызываемое вальпроевой кислотой усиление ГАМКергической передачи может подавлять патологические процессы в коре, предположительно лежащие в основе мигренозной ауры. Показано также, что вальпроевая кислота ослабляет экстравазацию белков плазмы на модели нейрогенного воспаления мозговых оболочек у грызунов. Этот эффект блокируется антагонистом ГАМК_A-рецепторов бикикуллином, но имитируется препаратами, действующими на ГАМК_A-рецепторный комплекс, в том числе мусцимолем, бензодиазепинами, золпидемом, и нейростероидом аллопрегнанолоном. На уровне каудального тригеминального ядра, где преимущественно оканчиваются менингеальные афферентные волокна, показано, что вальпроевая кислота снижает активацию нейронов I и II слоев после интрацистернального введения капсаицина. Этот эффект, по-видимому, опосредован ГАМК-рецепторами, поскольку он имитируется буталбиталом и аллопрегнанолоном и блокируется антагонистом ГАМК_A-рецепторов бикикуллином.

Структурно габапентин представляет собой ГАМК, ковалентно соединенную с липофильным циклогексановым кольцом (Goa, Sorkin, 1993). В отличие от ГАМК, габапентин легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Хотя габапентин был разработан как центрально действующий агонист ГАМК-рецепторов, он не связывается с ГАМК-рецепторами и не имитирует действие ГАМК, когда подводится ионтофоретически к нейронам в первичной культуре. По-видимому, габапентин действует, усиливая высвобождение ГАМК за счет неизвестных механизмов (Honmou et al., 1995). Его молекулярные мишени могут быть близки или идентичны к участку, напоминающему белок-переносчик L-аминокислот. Габапентин

не оказывает постоянного действия на длительные повторяющиеся разряды нейронов и не оказывает существенного влияния на функционирование кальциевых каналов (Mac Donald, Kelly, 1993). Препарат не действует на рецепторы нейромедиаторов или участки связывания ионных каналов. Поскольку габапентин, по-видимому, повышает синаптический уровень ГАМК, его эффект, вероятно, опосредован ГАМК-рецепторами и, следовательно, может напоминать действие вальпроевой кислоты на головную боль.

Использование карбамазепина и фенитоина для профилактики мигрени основано не недоказанном предположении о связи мигрени с эпилепсией. Карбамазепин — иминостильбен со структурой, напоминающей трициклические антидепрессанты и фенитоин. Механизм его действия не до конца понятен. Карбамазепин оказался эффективным на нескольких различных экспериментальных моделях эпилепсии. Препарат также тормозит синаптическую передачу в спинальном тригеминальном ядре (Fromm, 1969). Фенитоин ингибирует распространение эпилептической активности, индуцируемой электрошоком, уменьшая возбудимость мембран. Его способность уменьшать посттетаническую потенциацию в звездчатом узле и спинном мозге крыс может свидетельствовать о возможных дополнительных механизмах в лечении невралгий.

Нестероидные противовоспалительные средства

НПВС, оказывающие противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие, широко используются как для купирования головной боли, так и для ее предупреждения. Эти препараты блокируют циклооксигеназу, которая превращает арахидоновую кислоту в простогландины и тромбоксан, но оказывают минимальное действие на липооксигеназу, которую обеспечивает продукцию лейкотриенов. Большинство современных НПВС тормозят циклооксигеназу 1-го и 2-го типов (Froehlich, 1997). Полагают, что торможение циклооксигеназы 2-го типа опосредует, по крайней мере частично, жаропонижающий, обезболивающий и противовоспалительный эффекты НПВС, тогда как торможение циклооксигеназы 1-го типа — вызывает нежелательные побочные эффекты (прежде всего язву желудка), которые связаны со снижением продукции простогландинов и тромбоксана. В то время как аспирин, индометацин и ибупрофен обладают более высоким сродством к циклооксигеназе 1-го типа, чем к циклооксигеназе 2-го типа, диклофенак и напроксен тормозят обе изоформы фермента с одинаковой интенсивностью. Препараты, преимущественно блокирующие циклооксигеназу 2-го типа, в настоящее время не используются для лечения головной боли. Мелоксикам и другие препараты, обладающие, как показано *in vitro*, определенной селективностью по отношению к ЦОГ-2, применяются для лечения остеоартрита.

К НПВС относятся салициловые кислоты, включая аспирин, который необратимо ацетилирует ЦОГ и несколько других классов органических кислот, в том числе производные пропионовой кислоты (например, ибупрофена, напроксена, кетопрофена, флурбипрофена), производные уксусной кислоты (например, индометацин и диклофенак) и энолиновые кислоты (например, пироксикам), — все они конкурируют с арахидоновой кислотой за активные участки ЦОГ. Хотя ацетаминофен обладает слабым противовоспалительным эффектом и более эффективен как жаропонижающее и анальгезирующее средство. Для него не характерны некоторые побочные эффекты НПВС, например, повреждение желудочно-кишечного тракта или блокада агрегации тромбоцитов.

НПВС обычно квалифицируют как легкие анальгетики, однако при оценке анальгетической активности важно учитывать тип и интенсивность боли. Например, при некоторых формах послеоперационной боли НПВС имеют преимущество перед опиоидами. Кроме того, они особенно эффективны в тех ситуациях, когда воспаление вызывает сенситизацию болевых рецепторов, которые начинают реагировать на безболезненные в обычных условиях механические и химические раздражители. Эта сенситизация, по-видимому, объясняется снижением порога возбуждения полимодального ноцицептора, расположенного на С-волокнах. Кроме

того, определенное значение может иметь повышение возбудимости центральных нейронов в спинном мозге (Konttinen et al., 1994). Хотя точный механизм действия НПВС на центральные структуры неизвестен, эти препараты способны тормозить синтез простагландинов в нейронах головного мозга, замедляя кругооборот норадреналина и серотонина, а также блокируя высвобождение серотонина в ответ на болевые раздражители (Bromm et al., 1992; Gebhart, McCombs, 1994). Показано также, что ацетилсалициловая кислота и кеторолак тормозят каудальное ядро тройничного нерва у кошек (Kaube et al., 1993).

Брадикинин, высвобождаемый из плазменного кининогена, и цитокины, такие как фактор некроза опухолей, интерлейкин-1, интерлейкин-8 имеют особенно важное значение в развитии боли, связанной с воспалением. Эти вещества способствуют высвобождению простагландинов и, возможно, других веществ, вызывающих гипералгезию. Нейропептиды, например, субстанция P и CGRP также могут участвовать в патогенезе болевого синдрома. Показано, что индометацин и ацетилсалициловая кислота блокируют менингеальное нейрогенное воспаление после стимуляции тройничного ганглия или введения субстанции P (Buzzi et al., 1989). Этот тормозной эффект наблюдается в течение 5 мин после стимуляции тригеминального ганглия, что исключает существенную роль индуцируемой ЦОГ-2 в механизме действия НПВС на этой модели.

Опиоиды

Опиоиды снижают реакцию на болевые раздражители, действуя на различные зоны ЦНС, в том числе на околотоводопроводное серое вещество (μ -рецепторы), рострально-вентральный отдел продолговатого мозга (μ/δ -рецепторы), черную субстанцию (μ -рецепторы), задний рог спинного мозга ($\mu/\delta/\kappa$ -рецепторы) (Yaksh, 1997). Ряд подклассов основных категорий опиоидных рецепторов опосредуют эффекты эндогенных лигандов. Идентифицированы три различных семейства эндогенных пептидов: энкефалины, эндорфины и динорфины. Каждый из этих пептидов является производным отдельного предшественника и имеет различное распределение в мозге.

Хотя морфин относительно селективно действует на μ -рецепторы, он способен взаимодействовать и с другими типами рецепторов, особенно в высоких дозах. Большинство опиоидов, используемых в клинической практике, в том числе меперидин, относительно селективно действуют на μ -рецепторы, что отражает их близость к морфину. Кодеин обладает очень низким сродством к опиоидным рецепторам, а его анальгетический эффект связан с его превращением в морфин. Пропоксифен также преимущественно связывается с μ -рецепторами, хотя и менее селективно, чем морфин, вызывая анальгетический эффект и другие центральные эффекты аналогично морфиноподобным опиоидам. Хотя разработаны высокоселективные агонисты μ -рецепторов, антагонисты более полезны в идентификации этих рецепторов. С помощью антагонистов исследователи установили, что морфин вызывает анальгезию либо на спинальном уровне (μ_2), либо на супраспинальном уровне (μ_1). При системном введении морфин действует главным образом на супраспинальные μ_1 -рецепторы. В то же время угнетение дыхания, запоры, связанные с ослаблением моторики желудочно-кишечного тракта, объясняются, главным образом его действием на μ_2 -рецепторы.

В спинном мозге и, вероятно, в ядре тройничного нерва эффекты опиоидов опосредуются активацией тормозных рецепторов, локализованных пресинаптически на первичных афферентных волокнах, а также постсинаптической гиперполяризацией проекционных нейронов. Морфин блокирует эффект экзогенно введенной субстанции P за счет тормозного постсинаптического действия на вставочные нейроны и проекционные нейроны спиноталамического тракта, посылающие ноницептивную информацию в вышележащие центры головного мозга. Кроме того, периферические μ - и κ -рецепторы модулируют состояние возбудимости мелких афферентных окончаний, иннервирующих воспаленные ткани и уменьшающих гипералгезию.

В околотоводопроводном сером веществе опиоидные агонисты опосредованно активируют бульбоспинальные пути и роstralные проекции к передним отделам мозга, а также модулируют поток афферентации к стволовым структурам.

Трициклические антидепрессанты

В течение многих лет антидепрессанты использовались при лечении боли на том основании, что они способны уменьшать сопутствующую депрессию. Однако тот факт, что амитриптилин — единственный антидепрессант, чью способность предупреждать приступы мигрени удалось доказать, свидетельствует о том, что антимигренозный эффект не связан с антидепрессивным действием (Couch et al., 1976). Первоначально считалось, что трициклические антидепрессанты оказывают терапевтическое действие за счет увеличения концентрации норадреналина и серотонина в синаптической щели, вызывая адаптивные изменения постсинаптических рецепторов, в том числе бета-адренорецепторов и 5-HT₂-рецепторов. Имипрамин и селективный ингибитор обратного захвата серотонина флуоксетин действуют так же, как и амитриптилин, но дают при мигрени лишь минимальный профилактический эффект.

Предполагали, что эффект амитриптилина может объяснить блокада 5-HT_{2A}-рецепторов, однако, как показали исследования, действие антисеротониновых препаратов не связано с блокадой этого типа рецепторов. Блокада сосудистых 5-HT_{2B}-рецепторов также рассматривалась как возможный механизм действия. Вызывают интерес данные, что амитриптилин ослабляет воспалительную гипералгезию у крыс за счет механизма, не связанного с торможением обратного захвата моноаминов, возможно, за счет блокады NMDA-рецепторов (Eisenach, Gebhart, 1995). Значимость именно этого механизма действия подтверждается данными, что другие трициклические антидепрессанты, такие как дезипрамин, а также ципрогептадин и карбамазепин, в определенной концентрации снижают опосредованное активацией NMDA-рецепторов увеличение внутриклеточного уровня Ca²⁺ в культурах нейронов (Cai, McCaslin, 1992).

Антагонисты кальциевых каналов

Антагонисты кальциевых каналов (антагонисты кальция), известные также как ингибиторы медленных каналов или блокаторы входа Ca²⁺, — гетерогенная группа препаратов, включающая несколько классов лекарственных средств, блокирующих различные типы Ca²⁺ каналов (Peters et al., 1991). Основанием для применения антагонистов кальциевых каналов в качестве средств профилактики мигренозных приступов явилась их способность предупреждать спазм церебральных сосудов и защищать нервные клетки от гипоксии, которая, как полагали, имела место во время мигренозных приступов (Toda, Tfelt-Hansen, 1993). Тем не менее, в настоящее время считают, что эти феномены не играют существенной роли при мигрени. Нимодипин более эффективно, чем флунаризин, предупреждает индуцированный кальцием спазм церебральных и височных артерий у человека. Однако это контрастирует с данными о том, что флунаризин является наиболее эффективным среди антагонистов кальциевых каналов средством для профилактики мигренозных приступов, тогда как эффективность нимодипина в лучшем случае минимальна. Это дает основания предполагать, что эффект флунаризина связан с его прямым действием на ЦНС.

Блокада кальциевых каналов — не единственный механизм действия флунаризина, который также взаимодействует с центральными гистаминергическими, дофаминергическими и серотонинергическими рецепторами (Greenberg, 1986). Предполагают, что антагонисты кальциевых каналов предупреждают приступы мигрени за счет торможения *корковой распространяющейся депрессии (КРД)* — возможной причины мигренозного приступа. Однако только высокие дозы

флунаризина оказались способны повышать порог КРД, а в других исследованиях эти данные не удалось воспроизвести. Внутривенное введение антагонистов кальциевых каналов мышам вызывало аналгезию, однако эффективность у нимодипина на этой модели оказалась выше, чем у флунаризина (Miranda et al., 1993).

Бета-адреноблокаторы

Способность бета-адреноблокаторов предупреждать приступы мигрени была случайно открыта учеными (Rabkin et al., 1966), которые сообщили о снижении тяжести мигрени у пациента со стенокардией, принимавшего пропранолол. Многочисленные клинические испытания подтвердили эффективность пропранолола и других бета-адреноблокаторов, в том числе надолола, метопролола, тимолола. В противоположность этому целый ряд других препаратов, в том числе ацетабутолол, окспренолол, алпренолол и пиндолол оказались неэффективными при мигрени. В связи с этим предполагают, что противомигренозным действием обладают только те препараты, которые лишены внутренней симпатомиметической активности.

Некоторые бета-адреноблокаторы взаимодействуют с 5-HT_{1A} -рецепторами головного мозга как у животных, так и у человека (Peroutka, 1990). Стимуляция этих рецепторов на серотонинергических нейронах ядер шва тормозит их разряд. Тормозной эффект агонистов 5-HT_{1A} -рецепторов может быть заблокирован пропранололом. Тем не менее, бета-адреноблокаторы сильно различаются по степени сродства к 5-HT_{1A} -рецепторам. Например, пиндолол — препарат, у которого это свойство особенно выражено, не обладает противомигренозной активностью. Напротив, целый ряд бета-адреноблокаторов, обладающих антимигренозной активностью, в том числе пропранолол и тимолол, имеют лишь умеренное сродство к 5-HT_{1A} -рецепторам. Следовательно, нет корреляции между сродством к этому типу рецепторов и противомигренозной активностью. Кроме того, атенолол вообще не взаимодействует со всеми подтипами 5-HT -рецепторов, но, как показали два независимых клинических испытания, является эффективным противомигренозным средством. Таким образом, противомигренозный эффект некоторых бета-адреноблокаторов нельзя объяснить только их способностью блокировать 5-HT -рецепторы.

По некоторым данным, противомигренозный эффект бета-адреноблокаторов может объясняться их влиянием на центральные катехоламинергические системы. При исследовании *контингентного негативного отклонения (КНО)* — связанного с событиями медленного негативного церебрального потенциала, регистрируемого с помощью поверхностных электродов при выполнении задания на простую психомоторную реакцию с предупреждающим стимулом — показано, что у нелеченных больных мигренью по сравнению с здоровыми и лицами, страдающими головной болью напряжения, этот потенциал существенно увеличен, а его угасание ослаблено. Но на фоне лечения бета-адреноблокаторами происходит нормализация КНО (Schoenen et al., 1986). Это свидетельствует о том, что способность данных препаратов предупреждать приступы мигрени может объяснить действием на ЦНС. Следует, тем не менее, заметить, что хотя атенолол плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, он является достаточно эффективным противомигренозным средством. Таким образом, механизм действия бета-адреноблокаторов при мигрени остается неясным.

Антагонисты дофаминовых рецепторов

Фенотиазины, например, хлорпромазин или прохлорперазин, имеют трехкольцевую структуру, в которой два бензольных кольца соединены атомами серы и азота, а от атома азота отходит боковая углеродная цепь. К постоянно расширяющейся группе гетероциклических нейролеп-

тиков относятся также энантиомерные замещенные бензамиды, к которым относится и метоклопрамид, широко применяемый при желудочно-кишечных заболеваниях. Фенотиазины и бензамиды — антагонисты дофаминовых рецепторов с широким спектром фармакологической активности. Они также оказывают блокирующее действие различной выраженности на серотониновые и гистаминовые рецепторы, адрено- и холинорецепторы.

Фенотиазины и бензамиды блокируют тошноту и рвоту, индуцируемую апоморфином и некоторыми алкалоидами спорыньи, которые взаимодействуют с центральными дофаминовыми рецепторами хеморецепторной триггерной зоной продолговатого мозга. Противорвотный эффект большинства нейрорептиков проявляется в низких дозах. Эффект препаратов или других факторов, вызывающих рвоту за счет действия на узловатый ганглий или локально на желудочно-кишечный тракт, не блокируется нейрорептиками, хотя высокоактивные пиперазины и бутирофеноны иногда купируют тошноту, вызванную вестибулярной стимуляцией.

Хотя механизм действия фенотиазинов при мигрени неизвестен, предполагают, что хлорпромазин способен влиять на серотонинергическую передачу (Lane et al., 1989). Другое возможное объяснение заключается в том, что за счет антипсихотического эффекта возникает индифферентность к боли, что и ведет к ее ослаблению.

Другие вещества

Литий. Наиболее легкий из щелочных металлов, имеет общие свойства с ионами натрия и калия. Хотя в тканях животных обнаруживаются следовые концентрации лития, его физиологическая роль остается неизвестной. В настоящее время в качестве лечебного средства используются две соли лития — лития карбонат и лития цитрат. В терапевтической концентрации ионы лития (Li^+) не оказывают существенного психотропного действия на здоровых лиц, что отличает их от других психотропных средств. Соли лития были введены в психиатрию в 1949 г. для лечения мании (Cade, 1949). Хотя точный механизм их действия неизвестен, многие из аспектов клеточного действия удалось исследовать. Важная особенность Li^+ , отличающая его от ионов натрия и калия, — небольшой градиент в распределении относительно биологических мембран. Хотя литий может заменить натрий в процессе генерации потенциала действия в нервной клетке, но не может рассматриваться как адекватный субстрат для Na^+ насоса и, следовательно, не может поддерживать мембранный потенциал. Остается неясным, имеет ли место взаимодействие между Li^+ и транспортом других моновалентных или двухвалентных катионов нервными клетками.

Литий может нарушать нервную передачу, влияя на нейромедиаторы, рецепторы, систему второго посредника (Jefferson, 1990). Так, например, полагают, что антидепрессивное, антиманиакальное и профилактическое противомигренозное действия лития связаны с его влиянием на серотонинергическую передачу. Показано также, что литий способен влиять на концентрацию пептидов в различных зонах мозга крысы (Hong et al., 1983). Так, при длительном применении лития происходит усиление субстанции Р-подобной иммунореактивности в полосатом теле, прилежащем ядре и лобной коре, но не в гипоталамусе, гиппокампе или стволе (Hong et al., 1983; Sivam et al., 1989). Обнаружено также, что литий блокирует расширение изолированной глазной артерии свиньи, вызываемое субстанцией Р и вазоактивным интенстинальным пептидом, но не CGRP (Vincent, 1992).

Фенелзин. Первые ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), использованные в лечении депрессии, были производными гидразина — вещества, обладающего выраженной гепатотоксичностью. Фенелзин — гидразиновый аналог фенетиламина, субстрата МАО. Гидразиновые соединения — необратимые ингибиторы МАО, которые действуют на определенный участок молекулы: они атакуют и инактивируют флавиновую простетическую группу после окисления препарата МАО с образованием *активных промежуточных продуктов. Ингибиторы МАО стали*

применять для профилактики мигрени исходя из предположения, что они способны повышать уровень эндогенного серотонина. Тем не менее, открытое исследование фенелзина не выявило корреляции между его профилактическим действием при мигрени и повышением уровня 5-НТ в тромбоцитах. Модуляция моноаминергической передачи в ЦНС, по-видимому, лучше объясняет терапевтическое действие фенелзина при мигрени. Как и другие антидепрессанты, ингибиторы МАО вызывают постепенное снижение чувствительности 5-НТ₂-рецепторов и бета-адренорецепторов в головном мозге (Heninger, Charney, 1987).

Глюкокортикоиды. Способны предотвращать или подавлять воспаление в ответ на различные факторы, включая радиационные, механические, химические, инфекционные и иммунологические. Подавление воспаления, по крайней мере частично, связано с торможением активности фосфолипазы А₂, что приводит к снижению синтеза простагландинов и лейкотриенов и может объяснять противомигренозный эффект этих препаратов. Различные механизмы вовлечены в подавление воспаления глюкокортикоидами. В настоящее время известно, что глюкокортикоиды тормозят продукцию факторов, имеющих решающее значение в генерации воспалительной реакции. В результате снижается высвобождение вазоактивных и хемотоксических факторов, уменьшается секреция липолитических и протеолитических ферментов, ослабляется экстравазация лейкоцитов. Глюкокортикоиды, кроме того, тормозят продукцию интерлейкинов (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6) и фактора некроза опухолей альфа (TNF α).

Показано, что дексаметазон селективно тормозит экспрессию циклооксигеназы-2. Таким образом, этот фермент может быть дополнительной мишенью для глюкокортикоидов (Masferrer et al., 1994). Более того, дексаметазон и другие глюкокортикоиды обладают противорвотным действием, хотя механизм этого эффекта неизвестен.

ЛИТЕРАТУРА

- Adams H.P., Biller J. Temporal arteritis and vasculitis of the central nervous system, in Johnson R. (ed). *Current Therapy in Neurologic Diseases*. Philadelphia, B.C. Decker, 1990. pp. 198–199.
- Adly C., Straumanis J., Chesson A. Fluoxetine prophylaxis of migraine. *Headache*. 1992; 32: 101–104.
- Andersson P.G., Jespersen L.T. Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of cluster headache: a double-blind trial versus placebo. *Cephalalgia*. 1986; 6: 51–54.
- Anthony M., Lance J.W. Monoamine oxidase inhibition in the treatment of migraine. *Arch. Neurol.* 1969; 21: 263–268.
- Batnitzky S., Kencher T.R., Mealey J.Jr., Campbell R.L. Iatrogenic intraspinal epidermoid tumors. *J.A.M.A.* 1977; 237: 148–151.
- Belgrade M.J., Ling L.J., Schleevogt M.B. et al. Comparison of single-dose meperidine, butorphanol and dihydroergotamine in the treatment of vascular headache. *Neurology*. 1989; 39: 590–592.
- Bell R., Montoya D., Shuaib A., Lee M.A. Comparative trial of three agents in the treatment of acute migraine. *Ann. Emerg. Med.* 1990; 19: 1079–1082.
- Bernard J.F., Peschanski M., Besson J.M. A possible spino-(trigemino)-ponto amygdaloid pathway for pain. *Neurosci. Lett.* 1989; 100: 83–88.
- Bouchelet I., Cohen Z., Case B. et al. Differential expression of sumatriptan-sensitive 5-hydroxytryptamine receptors in human trigeminal ganglia and cerebral blood vessels. *Mol. Pharmacol.* 1996; 50: 219–223.
- Bromm B., Forth W., Richter E., Scharein E. Effects of acetaminophen and antipyrine on non-inflammatory pain and EEG activity. *Pain*. 1992; 50: 213–221.
- Bushnell M.C., Duncan G.H. Sensory and affective aspects of pain perception: is medial thalamus restricted to emotional issues? *Exp. Brain. Res.* 1989; 78: 415–418.

- Bussone G., Leone M., Peccarisi C. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache*. 1990; 30: 411–417.
- Buzzi M.G., Sakas D.E., Moskowitz M.A. Indomethacin and acetyl-salicylic acid block neurogenic plasma protein extravasation in rat dura mater. *Eur. J. Pharmacol.* 1989; 165: 251–258.
- Cade J.F.J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J. Aust.* 1949; 2: 349–352.
- Cai Z., McCaslin P.P. Amitriptyline, desipramine, cyproheptadine and carbamazepine, in concentrations used therapeutically, reduce kainite- and N-methyl-D-aspartate-induced intracellular Ca^{2+} levels in neuronal culture. *Eur. J. Pharmacol.* 1992; 219: 53–57.
- Callaham M., Raskin N.H. A controlled study of dihydroergotamine in the treatment of acute migraine headache. *Headache*. 1986; 26: 168–171.
- Campbell J.K., Caselli R.J. Headache and other craniofacial pain, in Bradley W.G., Daroff R.B., Fenichel G.M., Marsden C.D. (eds). *Neurology in Clinical Practice*. Stoneham, MA, Butterworth, 1991. pp. 1510–1511.
- Corbett J.J. Headache due to idiopathic intracranial hypertension, in Goadsby P.J., Silberstein S.D. (eds). *Headache*. Boston, Butterworth-Heinemann, 1997. pp. 279–283.
- Coria F., Sempere A.P., Duarte J. et al. Low-dose sodium valproate in the prophylaxis of migraine. *Clin. Neuropharmacol.* 1994; 17: 569–573.
- Couch J.R., Hassanein R. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch. Neurol.* 1979; 36: 695–699.
- Couch J.R., Ziegler D.K., Hassanein R. Amitriptyline in prophylaxis of migraine: effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects. *Neurology*. 1976; 26: 121–127.
- Craig A.D.Jr., Burton H. Spinal and medullary lamina I projection to nucleus submedialis in medial thalamus: a possible pain center. *J. Neurophysiol.* 1981; 45: 443–466.
- Curran D.A., Hinterberger H., Lance J.W. Methysergide. *Res. Clin. Stud. Headache*. 1967; 1: 74–122.
- Curran D.A., Lance J.W. Clinical trial of methysergide and other preparations in the management of migraine. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1964; 27: 463–469.
- Cutrer F.M. Headache, in Borsook D., LeBel A., McPeck B. (eds). *The Massachusetts General Hospital Handbook of Pain Management*. Boston, Little Brown, 1995. pp. 270–302.
- Cutrer F.M., Limmroth V., Moskowitz M.A. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia*. 1997; 17: 93–100.
- Diamond S. The use of sumatriptan in patients on monoamine oxidase inhibitors. *Neurology*. 1995; 45: 1039–1040.
- Mathew N.T., Ravishankar K., Sanin L.C. Coexistence of migraine and intracranial hypertension without papilledema. *Neurology*. 1996; 46: 1226–1230.
- Durcan F.J., Corbett J., Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri: population studies in Iowa and Louisiana. *Arch. Neurol.* 1988; 45: 875–877.
- Edmeads J. Emergency management of headache. *Headache*. 1988; 27: 675–679.
- Eisenach J.C., Gebhart G.F. Intrathecal amitriptyline acts as an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in the presence of inflammatory hyperalgesia in rats. *Anesthesiology*. 1995; 83: 1046–1054.
- Ekbom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache*. 1981; 21: 132–139.
- Ferrari M.D., Saxena P.R. On serotonin and migraine: a clinical and pharmacological review. *Cephalalgia*. 1993; 13: 151–165.
- Feuerstein T.J., Zeides A. Theophylline relieves headache following lumbar puncture. *Klin. Wochenschr.* 1986; 64: 216–218.
- Fogelholm R., Murro K. Maprotyline in chronic tension headache: double-blind cross over study. *Headache*. 1985; 25: 273–275.
- Forsyth P.A., Posner J.B. Headaches in patients with brain tumors: a study in 111 patients. *Neurology*. 1993; 43: 1678–1683.

- Fozard J.R., Kalkman H.O. 5-hydroxytryptamine (5-HT) and the initiation of migraine: new perspectives. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1994; 350: 225–229.
- Froehlich J.C. A classification of NSAIDS according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. *Trends Pharmacol. Sci.* 1997; 18: 30–34.
- Fromm G.H. Pharmacological consideration of anticonvulsants. *Headache.* 1969; 9: 35–41.
- Frossman B., Henriksson K.G., Johansson et al. Propranolol for migraine prophylaxis. *Headache.* 1976; 16: 238–245.
- Frossman B., Lindblad C.J., Zbornikova V. Atenolol for migraine prophylaxis. *Headache.* 1983; 23: 188–190.
- Gabai I.J., Spierings E.L.H. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache.* 1989; 29: 167–168.
- Gebhart G.F., McCormack K.J. Neuronal plasticity: implication for pain therapy. *Drugs.* 1994; 47 (suppl. 5). 1–47.
- Goa K.L., Sorkn E.M. Gabapentin, a review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. *Drugs.* 1993; 46: 409–427.
- Gomersall J.D. Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis: changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1973; 36: 684–690.
- Graham J.R., Wolff H.G. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch. Neurol. Psychiat.* 1938; 39: 737–763.
- Haas D.C. Chronic post-traumatic headache classified and compared with natural headache. *Cephalalgia.* 1995; 16 (7): 486–493.
- Hayashi H., Tabata T. Pulpal and cutaneous inputs to somatosensory neurons in the parabrachial area of the cat. *Brain Res.* 1990; 511: 177–179.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia.* 1988; 8 (suppl. 7): 1–96.
- Heninger G.R., Charney D.S. Mechanism of action of antidepressant treatments: implications for the etiology and treatment of depressive disorders, in Meltzer H.Y. (ed). *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress.* New York, Raven Press, 1987. pp. 535–544.
- Hering R., Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open clinical trial. *Cephalalgia.* 1989; 9: 195–198.
- Hering R., Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia.* 1992; 12: 81–84.
- Hong J.S., Tilson H.A., Yoshikawa K. Effect of lithium and haloperidol administration on rat levels of substance P. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983; 224: 590–593.
- Honmou O., Kocsis J.D., Richerson G.B. Gabapentin potentiates the conductance increase induced by nipecotic acid in CA1 pyramidal neurons in vitro. *Epilepsy Res.* 1995; 20: 193–202.
- Horton J.C., Fishman R.A. Neurovisual findings in the syndrome of spontaneous intracranial hypotension from dural cerebrospinal fluid leak. *Ophthalmology.* 1994; 101: 244–251.
- Hoyer D., Clarke D.E., Fozard J.R. et al. VII. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytrypt-amine (serotonin). *Pharmacol. Rev.* 1994; 46: 157–203.
- Huang L.-Y.M. Origin of thalamically projecting somatosensory relay neurons in the immature rat. *Brain Res.* 1989; 495: 108–114.
- Huerta M.F., Frankfurter A., Harting J.K. Studies of the principal sensory and spinal trigeminal nuclei of the rat: projections to the superior colliculus, inferior olive, and cerebellum. *J. Comp. Neurol.* 1983; 220: 147–167.
- International Headache Society, Headache Classification Committee: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia.* 1988; 8 (suppl. 7): 1–90.
- Jacquin M.F., Chiaia N.L., Haring J.H., Rhoades R.W. Intersub-nuclear connections within the rat trigeminal brainstem complex. *Somatosen. Motor. Res.* 1990; 7: 399–420.

- Jefferson J.W. Current and potential uses of lithium. *J. Clin. Psychiat.* 1990; 51: 392–399.
- Jensen R., Brinck T., Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-crossover study. *Neurology.* 1994; 44: 647–651.
- Johnson R.H., Hornabrook R.W., Lambie D.G. Comparison of mefenamic acid and propranolol with placebo in migraine prophylaxis. *Acta Neurol. Scand.* 1986; 76: 96–98.
- Kangasneimi P., Andersen A.R., Andersson P.G. et al. Classic migraine: effective prophylaxis with metoprolol. *Cephalalgia.* 1987; 7: 231–238.
- Kaube H., Hoskin K.L., Goadsby P.J. Intravenous acetylsalicylic acid inhibits central trigeminal neurons in the dorsal horn of the upper cervical spinal cord in the cat. *Headache.* 1993; 33: 541–544.
- Kemplay S., Webster K.E. A quantitative study of the projections of the gracile, cuneate and trigeminal nuclei and of the medullary reticular formation to the thalamus in the rat. *Neuroscience.* 1989; 32: 153–167.
- Klapper J.A., Stanton J.S. Ketorolac versus DHE and metoclopramide in the treatment of migraine headaches. *Headache.* 1991; 31: 523–524.
- Klimek A. Cyproheptadine (Peritol) in the treatment of migraine and related headache. *Ther. Hungarica.* 1979; 27: 93–94.
- Konttinen Y.T., Kemppinen P., Segerberg M. et al. Peripheral and spinal Neurol mechanisms in arthritis with particular reference to treatment of inflammation and pain. *Arthritis. Rheum.* 1994; 37: 965–982.
- Kruger L., Young R.F. Specialized features of the trigeminal nerve and its central connections, in Samii M., Janetta P.J. (eds). *The Cranial Nerves.* Berlin, Springer-Verlag, 1981. pp. 273–301.
- Kudrow L. Diagnosis and treatment of cluster headache. *Med. Clin. North. Am.* 1991; 75 (3): 579–594.
- Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache.* 1981; 21: 1–4.
- Kunkle E.C., Ray B.S., Wolff H.G. Studies on headache: an analysis of the headache associated with changes in intracranial pressure. *Arch. Neurol. Psychiat.* 1943; 49: 323–333.
- Lance J.W., Curran D.A. Treatment of chronic tension-type headache. *Lancet.* 1964; 1: 1236–1239.
- Lane P.L., McLellan B.A., Baggoley C.J. Comparative efficacy of chlorpromazine and meperidine with dimenhydrinate in migraine headache. *Ann. Emerg. Med.* 1989; 18:360–365.
- Lay C.L., Campbell J.K., Morki B. Low cerebrospinal fluid pressure headache, in Goadsby P.J., Silberstein S.D. (eds). *Headache.* Boston, Butterworth-Heinemann, 1997. pp. 355–367.
- Lee W.S., Limmroth V., Ayata C. et al. Peripheral GABAA receptor mediated effects of sodium valproate on dural plasma extravasation to substance P and trigeminal stimulation. *Br. J. Pharmacol.* 1995; 116: 1661–1667.
- Lindgaard K.-F., Ovreid L., Sjaastad O. Naproxen in the prevention of migraine attacks: a double blind placebo-controlled cross-over study. *Headache.* 1980; 20: 96–98.
- MacIntyre P.D., Bhargava B., Hogg K.J. et al. Effect of subcutaneous sumatriptan, a selective 5-HT₁ agonist, on the systemic pulmonary and coronary circulation. *Circulation.* 1993; 87: 401–405.
- Mantle St. John L.A., Tracey D.J. Somatosensory nuclei in the brainstem of the rat: independent projections to the thalamus and cerebellum. *J. Comp. Neurol.* 1987; 255: 259–271.
- Markley H., Cheronis J., Piepho R. Verapamil prophylactic therapy of migraine. *Neurology.* 1984; 34: 973–976.
- Masferrer J.L., Zweifel B.S., Manning P.T. et al. Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is antiinflammatory and nonulcerogenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994; 91: 3228–3232.
- Mathew N.T., Ali S. Valproate in the treatment of persistent chronic daily headache: an open-label study. *Headache.* 1991; 31: 71–74.
- Mathew N.T., Lucker C. Gabapentin in migraine prophylaxis: a preliminary open-label study. *Neurology.* 1996; 46 (suppl. 2): A 169.
- Mathew N.T., Saper J.R., Silberstein S.D. et al. Migraine prophylaxis with divalproex. *Arch. Neurol.* 1995; 52 (3): 281–286.

- Mathew N.T., Stubits E., Nigam M.P. Transformation of episodic migraine into daily headache: analysis of factors. *Headache*. 1982; 22: 66–68.
- Mayberg M.A., Langer R.S., Zervas N.T., Moskowitz M.A. Perivascular meningeal projection from cat trigeminal ganglia: possible pathway for vascular headache in man. *Science*. 1981; 213: 228–230.
- Mayberg M.R., Zervas N.T., Moskowitz M.A. Trigeminal projections to supratentorial pial and dural blood vessels in cats demonstrated by horseradish peroxidase histochemistry. *J. Comp. Neurol.* 1984; 223: 46–56.
- McEwen J., O'Connor H., Dinsdale H. Treatment of migraine with intramuscular chlorpromazine. *Ann. Emerg. Med.* 1987; 16: 758–763.
- McLean M.J., Macdonald R.L. Sodium valproate, but not ethosuximide, produces use- and voltage-dependent limitation of high frequency repetitive firing of action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986; 237: 1001–1011.
- Miranda H.F., Pelissier T., Sierralta F. Analgesic effects of intracerebroventricular administration of calcium channel blockers in mice. *Gen. Pharmacol.* 1993; 24: 201–204.
- Mitsikostas D.D.D., Gatzonis S., Thomas A., Ilias A. Buspirone, amitriptyline, chronic tension-type headache, treatment. *Acta Scand. Neurol.* 1997; 96: 247–251.
- Mokri B. Headache in spontaneous carotid and vertebral artery dissections, in Goadsby P.J., Silberstein S.D. (eds). *Headache*. Boston, Butterworth-Heinemann, 1997. pp. 327–353.
- Morland T.J., Storli O.V., Mogstad T.E. Doxepin in the prophylactic treatment of mixed «vascular» and tension headache. *Headache*. 1979; 19: 382–383.
- Moskowitz M.A. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol. Sci.* 1992; 13: 307–311.
- Moskowitz M.A., Cutrer F.M. Sumatriptan: a receptor-targeted treatment for migraine. *Ann. Rev. Med.* 1993; 44: 145–154.
- Moskowitz M.A., Waeber C. Neuronal pathophysiology of migraine as a basis for acute treatment with 5HT receptor ligands, in Baumgarten H.G., Gothert M. (eds). *Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol. 129. Serotonergic neurons and 5HT receptors in the CNS. Berlin, Springer Verlag, 1997. pp. 613–636.
- Nau H. Valproic acid-induced Neurol tube defects. *Ciba Foundation Symp.* 1994; 181: 144–152.
- Newman L.C., Lipton R.B., Solomon S. Hemicrania continua: 10 new cases and a literature review. *Neurology*. 1994; 44 (11): 2111–2114.
- O'Neill B.P., Mann J.D. Aspirin prophylaxis in migraine. *Lancet*. 1978; 2: 1179–1181.
- Ophoff R.A., Terwindt G.M., Vergouse M.N. et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca^{2+} channel gene CACNL1A4. *Cell*. 1996; 87: 543–552.
- Pauwels P.J., Tardif S., Palmier C. et al. How efficacious are 5HT_{1B/D} receptor ligands: an answer from GTPγS binding studies with stably transfected C6-glia cell lines. *Neuropharmacology*. 1997; 36: 499–512.
- Pedersen E., Moller C.E. Methysergide in migraine prophylaxis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1966; 7: 520–526.
- Penfield W. A contribution to the mechanism of intracranial pain. *Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 1935; 15: 399–416.
- Peroutka S.J. The pharmacology of current anti-migraine drugs. *Headache*. 1990; 30 (suppl): 5–11.
- Peschanski M., Roudier F., Ralston H.J. III, Besson J.M. Ultrastructural analysis of the terminals of various somatosensory pathways in the ventrobasal complex of the rat thalamus: an electron-microscopic study using wheat germ agglutinin conjugated to horseradish peroxidase as an axonal tracer. *Somatosens Res.* 1985; 3: 75–87.
- Rabkin R., Stables D.P., Levin N.W., Suzman M.M. Propranolol and prophylaxis of angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1966; 18: 370–380.
- Raskin N.H. Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. *Neurology*. 1986; 36: 995–997.

- Ray B.S., Wolff H.G. Experimental studies on headache: pain-sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch. Surg.* 1940; 41: 813–856.
- Renehan W.E., Jacquin M.F., Mooney R.D., Rhoades R.W. Structure-function relationship in rat medullary and cervical dorsal-horns. II. Medullary dorsal horn cells. *J. Neurophysiol.* 1986; 55: 1187–1201.
- Ryan R.E. Sr., Ryan R.E. Jr., Sudilovsky A. Nadolol: its use in the prophylactic treatment of migraine. *Headache.* 1983; 23: 26–31.
- Saito K., Markowitz S., Moskowitz M.A. Ergot alkaloids block neurogenic extravasation in dura mater: proposed action in vascular headaches. *Ann. Neurol.* 1988; 24: 732–737.
- Sances G., Martignoni D., Fioroni L. et al. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache.* 1990; 30: 705–709.
- Saper J.R., Silberstein S.D., Lake A.E., Winters M.E. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache.* 1994; 34: 497–502.
- Saxena P.R., Tfelt-Hansen P. Sumatriptan, in Olesen J., Tfelt-Hansen P., Welch K.M.A. (eds). *The Headaches*. New York, Raven Press, 1993. pp. 329–341.
- Schoenen J., Jacquy J., Lenaerts M. High-dose riboflavin as a novel prophylactic antimigraine therapy: results from double blind, randomized, placebo–controlled trial. *Cephalalgia.* 1997; 17: 244.
- Schoenen J., Maertens de Hoordhout A., Timsit-Berthier M., Timsit M. Contingent negative variation and efficacy of beta-blocking agents in migraine. *Cephalalgia.* 1986; 6: 229–233.
- Sechzer P.G., Abel L. Post-spinal anesthesia headache treated with caffeine: evaluation with demand method. Part 1. *Curr. Ther. Res.* 1978; 24: 307–312.
- Sessle B.J., Hu J.W., Dubner R., Lucier G.E. Functional properties of neurons in trigeminal subnucleus caudalis of the cat. II. Modulation of responses to noxious and non–noxious stimulation by periaqueductal gray, nucleus raphe magnus, cerebral cortex and afferent influences, and effect of naloxone. *J. Neurophysiol.* 1981; 45: 193–207.
- Shigenaga Y., Nakatani A., Nishimori T. et al. The cells of origin of cat trigeminothalamic projections: especially in the caudal medulla. *Brain Res.* 1983; 277: 201–222.
- Sivam S.P., Krause J.E., Takeuchi K. et al. Lithium increases rat striatal beta- and gamma-preprotachykinin messenger RNAs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989; 248: 1297–1301.
- Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania, in Rose F.C. (ed). *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 48. Amsterdam, Elsevier Science Publishing, 1986. pp. 257–266.
- Slettness O., Sjaastad O. Metoclopramide during attacks of migraine, in Sicuteri F. (ed). *Headache: New Vista*. Florence: Biomedical Press, 1977. pp. 201–204.
- Solomon G.D., Steel J.G., Spaccavento L.J. Verapamil prophylaxis of migraine: a double-blind, placebo-controlled study. *J.A.M.A.* 1983; 250 (18): 2500–2502.
- Solomon G.D., Scott A.F.B. Verapamil and propranolol in migraine prophylaxis: a double-blind placebo-controlled trial. *J.A.M.A.* 1986; 26: 235.
- Solomon S., Lipton R.B., Newman L.C. Clinical features of chronic daily headache. *Headache.* 1992; 32: 325–329.
- Southwell N., Williams J.D., Mackenzie I. Methysergide in the prophylaxis of migraine. *Lancet.* 1964; 1: 523–524.
- Stellar S., Ahrens S.P., Meibohm B.R., Reimes S.A. Migraine prevention with timolol. *J.A.M.A.* 1984; 252: 2576–2579.
- Stensrud P., Sjaastad O. Clinical trial of a new anti-bradykinin, anti-inflammatory drug, ketoprofen in migraine prophylaxis. *Headache.* 1974; 14: 96–100.
- Stewart W.F., Lipton R., Celentano D.D., Reed M.L. Prevalence of migraine headache in the United States. *J.A.M.A.* 1992; 267: 64–69.
- Szekely B., Merryman S., Croft H., Post G. Prophylactic effects of naproxen sodium on perimenstrual headache: a double–blind, placebo controlled study. *Cephalalgia.* 1989; 9 (suppl. 10): 452–453.
- Tek D.S., McClellan D.S., Olshaker J.S. et al. A prospective, double–blind study of metoclopramide hydrochloride for the control of migraine in the emergency department. *Ann. Emerg. Med.* 1990; 19: 1083–1087.

- Tfelt-Hansen P., Saxena P.R. Antiserotonin drugs, in Olesen J., Tfelt-Hansen P., Welch K.M.A. (eds). *The Headaches*. New York, Raven Press, 1993. pp. 373–382.
- The Sumatriptan Cluster Headache Study Group: Treatment of acute cluster headache with Sumatriptan. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 322–326.
- Toda N., Tfelt-Hansen P. Calcium antagonists, in Olesen J., Tfelt-Hansen P., Welch K.M.A. (eds). *The Headaches*. New York, Raven Press, 1993. pp. 383–390.
- Todd P.A., Benfield P. Flunarizine: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in neurological disorders. *Drugs*. 1989; 38: 481–499.
- Tokola R.A., Kangasneimi P., Neurvonen P.J., Tokola O. Tolfenamic acid, metoclopramide, caffeine and their combinations in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia*. 1984; 4: 253–263.
- Tyler G.S., McNeely H.E., Dick M.S. Treatment of post-traumatic headache with amitriptyline. *Headache*. 1980; 20: 213–216.
- Vincent M.B. Lithium inhibits substance P and vasoactive intestinal peptide-induced relaxations on isolated porcine ophthalmic artery. *Headache*. 1992; 32: 335–339.
- Wall M. Headache profile of idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*. 1990; 10: 331–335.
- Welch K.M.A., Ellis D.J., Keenan P.A. Successful migraine prophylaxis with naprosyn sodium. *Cephalalgia*. 1989; 9: (suppl. 10): 452–453.
- Wessely P., Baumgartner C., Klingler D. et al. Preliminary results of a double blind study with the new migraine prophylactic drug gabapentin. *Cephalalgia*. 1987; 7 (suppl. 6): 476–477.
- Wise S.P., Jones E.G. Cells of origin and trigeminal distribution of descending projections of the rat somatic sensory cortex. *J. Comp. Neurol.* 1977; 175: 129–158.
- Yaksh T.L. Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1997; 41: 94–111.
- Yamaguchi M. Incidence of headache and severity of head injury. *Headache*. 1992; 32: 427–431.
- Young W.B., Packard R.C. Post-traumatic Headache and Post-traumatic Syndrome, in Goadsby P.J., Silberstein S.D. (eds). *Headache*. Boston, Butterworth-Heinemann, 1997. pp. 253–277.

Научное издание

ФАРМАКОТЕРАПИЯ В НЕВРОЛОГИИ

Под редакцией Энна С.Д., Койла Д.Т.

Перевод с английского под редакцией Левина Олега Семеновича

Руководитель научно-информационного отдела

д-р мед. наук *А.С. Макарян*

Главный редактор *А.С. Петров*

Зам. главного редактора *С.А. Дубок*

Ответственный за выпуск *О.В. Жукова*

Редактор *Е.В. Гурина*

Корректор *О.И. Рябчикова*

Компьютерная верстка *А.Н. Дубок*

Санитарно-эпидемиологическое заключение

№ 77.99.02.953.Д.001179.03.05 от 15.03.05.

Подписано в печать 18.12.06.

Формат 70×100/16. Бумага офсетная. Гарнитура «Newton»

Печать офсетная. Объем 50 печ. л. Тираж 4000 экз. Заказ № 2175

ООО «Медицинское информационное агентство»

119435, Москва, ул. Погодинская, 18/2

Тел.: 245-67-75

E-mail: miapubl@mail.ru

<http://www.medagency.ru>

Интернет-магазин: www.medkniga.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов

в ОАО «Марийский полиграфическо-издательский комбинат»

424002, г. Йошкар-Ола, ул. Комсомольская, 112

ISBN 5-89481-501-0



9 785894 815015

ФАРМАКОТЕРАПИЯ В НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

Под редакцией

С. Д. Энне

Дж. Т. Нойла



МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО